

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

Сумилар X 5 mg/5 mg/12,5 mg тврди капсули
Сумилар X 5 mg/5 mg/25 mg тврди капсули
Сумилар X10 mg/5 mg/25 mg тврди капсули
Сумилар X 10 mg/10 mg/25 mg тврди капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5 mg/5 mg/12,5 mg тврди капсули

Една капсула содржи 5 mg рамиприл, 5 mg амлодипин (во форма на бесилат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

5 mg/5 mg/25 mg тврди капсули

Една капсула содржи 5 mg рамиприл, 5 mg амлодипин (во форма на бесилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

10 mg/5 mg/25 mg тврди капсули

Една капсула содржи 10 mg рамиприл, 5 mg амлодипин (во форма на бесилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

10 mg/10 mg/25 mg тврди капсули

Една капсула содржи 10 mg рамиприл, 10 mg амлодипин (во форма на бесилат) и 25 mg хидрохлоротиазид.

За целосна листа на ексципиенси, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсули, тврди

5 mg/5 mg/12,5 mg тврди капсули

Капсула со розева непрофирна капа и светло сиво непрофирно тело.

5 mg/5 mg/25 mg тврди капсули

Капсула со розева непрофирна капа и тело со боја на слонова коска.

10 mg/5 mg/25 mg тврди капсули

Капсула со темно розева непрофирна капа и жолто непрофирно тело

10 mg/10 mg/25 mg тврди капсули

Капсула со кафеава непрофирна капа и тело со боја на карамел.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации



Сумилар Х е индициран за третман на хипертензија како заменска терапија кај возрасни пациенти кај кои е постигната контрола на болеста со истовремена употреба на рамиприл, амлодипин и хидрохлоротиазид како монокомпонентни лекови, во исти дози како во комбинацијата (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачана дневна доза е една капсула од одредената препорачана јачина. Сумилар Х може да се земе пред или после оброк, затоа што храната не влијае врз биорасположливоста на лекот (видете го делот 5.2).

Комбинацијата рамиприл/амлодипин/хидрохлоротиазид не се употребува за почетна терапија.

Пациенти кај кои рамиприл, амлодипин и диуретик се употребуваат истовремено како почетна терапија, можат да развијат симптоматска хипотензија.

Ако треба да се прилагоди дозата, тоа мора да се врши поединечно, прво со монокомпонентни лекови, а по утврдување на соодветните дози може да се премине на фиксната комбинација.

Посебни популации

Пациенти кои се на терапија со диуретици

Потребна е претпазливост кај пациенти кои истовремено се на терапија со диуретици, затоа што кај овие пациенти може да се појави недостаток на течности и / или сол. Потребно е следење на бубрежната функција и нивото на калиум во серумот.

Пациенти со црнодробно оштетување

Сумилар Х не треба да се употребува кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб, затоа што количината на рамиприл ја надминува максималната дозволена доза препорачана во оваа состојба (видете го делот 4.4).

Пациенти со бубрежно оштетување

Со цел да се процени оптималната почетна доза и дозата на одржување кај пациенти со нарушена функција на бубрезите, дозите мора да се прилагодуваат индивидуално со поединечна титрација на дозата на рамиприл, амлодипин и хидрохлоротиазид (за подетално видете го Збирниот извештај на особините на лекот од монокомпонентните лекови).

Дневната доза на Сумилар Х кај пациенти со нарушена функција на бубрезите, треба да се базира на вредностите на креатинин клиренсот.

- ако креатинин клиренс е ≥ 60 ml/мин, максималната дневна доза од Сумилар Х е 10 mg/10 mg/25 mg.
- ако креатинин клиренс е помеѓу 30-60 ml/мин, максималната дневна доза од Сумилар Х е 5 mg/10 mg/25 mg.



- Сумилар X е контраиндициран кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (брзина на гломеруларна филтрација (GFR) <30 ml/мин/1.73 m²) (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.2).
- Пациенти кои се на хемодијализа: максималната дневна доза е 5 mg/10 mg/25 mg; лекот смее да се употребува неколку часа по завршување на хемодијализата.

За време на третманот со лекот Сумилар X потребно е да се следи функцијата на бубрезите и серумското ниво на калиум. Во случај на влошување на функцијата на бубрезите, употребата на лекот Сумилар X мора да се прекине, а поединечните компонентни треба да се дадат во соодветно прилагодени дози.

Повозрасни пациенти

Кај повозрасните пациенти, поради ограничен број на достапни податоци, се препорачува посебна претпазливост, вклучувајќи почеста контрола на крвниот притисок, особено со употреба на максимална доза од лекот Сумилар X, 10 mg/10 mg/25 mg. При префрлање на повозрасните пациенти со хипертензија (видете го делот 4.1) на терапија со Сумилар X, се препорачува употреба на најниските дози од рамиприл и амлодипин.

Педијатриска популација

Сумилар X не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 години поради отсуство на податоци за безбедност и ефикасност.

Начин на примена

За перорална употреба. Се препорачува капсулите да се земаат еднаш дневно, секој ден во исто време, независно од оброкот. Капсулите не треба да се кршат или џвакаат. Не треба да се земаат со сок од грејпфрут.

4.3 Контраиндикации

- хиперсензитивност на амлодипин или друг блокатор на калциумови канали од дихидропиридинската група, рамиприл или друг АСЕ инхибитор, хидрохлоротиазид или друг тиазиден диуретик, сулфонамиди или на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.,
- ангиоедем во анамнеза (наследен, идиопатски или за време на претходен третман со АСЕ инхибитори или антагонисти на ангиотензин II рецептори),
- шок (вклучувајќи кардиоген шок),
- второ или трето тримесечје од бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6),
- доење (видете го делот 4.6),
- екстракорпорален третман, каде што крвта е во контакт со негативни површини на полнење (видете го делот 4.5),
- значајна билатерална стеноза на бубрежните артерии или стеноза на артеријата на солитарен бубрег,
- тешко бубрежно оштетување (креатинин клиренс < 30 ml/мин),
- кај пациенти со хипотензивни или хемодинамски нестабилни состојби,
- рефракторна хипокалемија, хипонатремија, хиперкалцемија или симптоматска хиперурикемија,
- опструкција на левиот вентрикуларен тракт (на пр. стеноза на аорта од висок степен),



- комбинација со терапија на антагонисти на ангиотензин II рецептори, кај пациенти со дијабетична нефропатија (видете ги деловите 4.4 и 4.5),
- истовремена употреба на сакубитрил/валсартан. Терапијата со рамиприл не смее да започне порано од 36 часа по последната доза од сакубитрил/валсартан (видете ги деловите 4.4 и 4.5),
- истовремената употреба на Сумилар X со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес или ренално оштетување ($GFR < 60 \text{ ml/мин/1.73 m}^2$) (видете ги деловите 4.5 и 5.1),
- црнодробно оштетување (видете го делот 4.4).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Безбедноста и ефикасноста на амлодипин при хипертензивна криза не се познати.

Посебни популации

Бременост

За време на бременост не треба да се започне со третман со ACE инхибитори како рамиприл, или антагонисти на ангиотензин II рецептори. Ако продолжувањето на третманот со ACE инхибитор/антагонист на ангиотензин II рецептор не се смета за неопходно, кај пациентките кои планираат бременост мора да се воведат заменски третман за хипертензија за кој е позната безбедна примена во бременост. Доколку бременоста е утврдена, третманот со ACE инхибитори/антагонисти на ангиотензин II рецептори треба веднаш да се прекине, и ако е потребно да се започне со заменски третман (видете ги деловите 4.3 и 4.6).

Пациенти со посебен ризик за појава на хипотензија

- Пациенти со силно активиран ренин-ангиотензин-алдостерон систем се изложени на ризик од акутно изразен пад на крвниот притисок и влошување на функцијата на бубрезите поради дејството на ACE инхибиторите, особено при првата употреба на ACE инхибитори или првата истовремена употреба на диуретик, или при првото зголемување на дозата.
- Треба да се има предвид силно активирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, и потребен медицински надзор вклучувајќи и следење на крвниот притисок, на пример кај:
 - пациенти со тешка хипертензија,
 - пациенти со декомпензирана конгестивна срцева слабост,
 - пациенти со хемодинамска значајна опструкција на влезен или излезен дел на левата комора (на пример, стеноза на аортен или митрален залисток),
 - пациенти со унилатерална стеноза на ренална артерија и уредна функција на другиот бубрег,
 - пациенти со постоечки недостаток или можна појава на недостаток на течности и сол (вклучувајќи и пациенти кои се на терапија со диуретици),
 - пациенти со цирроза на црн дроб и/или асцит,



- пациенти кои биле изложени на поголеми хируршки зафати или кои во текот на анестезија биле изложени на супстанции кои предизвикуваат хипотензија.

Вообичаено, пред започнување со третманот се препорачува корекција на дехидратацијата, хиповолемијата или недостатокот на сол (кај пациентите со срцева слабост ваквата корекција мора внимателно да се процени според ризикот од волуменско преоптеретување).

- Пациенти со ризик од појава на исхемични болести на срцето или мозокот во случај на акутна хипотензија. Почетната фаза на третманот бара посебен медицински надзор.

Пациенти со срцева слабост

Пациентите со срцева слабост треба внимателно да се третираат. Во долготрајно, плацебо-контролирано испитување кај пациенти со тешка срцева слабост (NYHA степен III и IV) забележана е повисока инциденца на пулмонален едем во групата на пациенти третирани со амлодипин во споредба со групата која примала плацебо (видете го делот 5.1). Блокатори на калциумови канали вклучувајќи го и амлодипинот, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со конгестивна срцева слабост, затоа што кај нив може да се зголеми ризикот од идни кардиоваскуларни заболувања или смртност.

Пациенти со нарушена функција на црниот дроб

Кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб, полуживотот на елиминација на амлодипин се продолжува, а вредностите за AUC се зголемуваат; препораките за дозирање не се утврдени. Затоа, дозирањето на амлодипин треба да започне со најниска доза, со потребна претпазливост при започнување на третманот како и при зголемување на дозата.

Тиазидните диуретици треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб или прогресивно црнодробно заболување, затоа што мали промени во течностите и електролитниот баланс може да доведе до хепатална кома.

Максималната дневна доза на рамиприл кај пациенти со црнодробно нарушување не смее да надминува 2,5 mg.

Сепак, Сумилар X не треба да се употребува кај пациенти со црнодробно нарушување затоа што количеството на рамиприл ја надминува максималната дневна доза (2,5 mg) дозволена кај оваа состојба.

Пациенти со ренално оштетување

Функцијата на бубрезите мора да се процени пред и за време на третманот со Сумилар X, а дозирањето да се прилагоди особено во првите недели од третманот. Особено внимателно следење е потребно кај пациенти со ренално нарушување (видете дел 4.2). Тиазидните диуретици може да предизвикаат азотемија кај пациенти со хронично бубрежно заболување. Кога лекот Сумилар X се користи кај пациенти со бубрежно нарушување се препорачува периодично следење на серумските електролити (вклучувајќи и калиум), креатинин и мочна (урична) киселина. Сумилар X е контраиндициран кај пациенти со тешко бубрежно оштетување, билатерална стеноза на бубрежните артерии или



стеноза на артеријата на солитарен бубрег. Сумилар X не се препорачува во случај на солитарен бубрег и хипокалемија.

Ризикот од оштетување на функцијата на бубрезите е присутен особено кај пациенти со конгестивна срцева слабост, или трансплатација на бубрег.

Повозрасни пациенти

Видете го делот 4.2.

Хируршки зафат

Се препорачува прекин на третман со ACE инхибитори, како што е рамиприл, еден ден пред хируршкиот зафат, доколку е можно.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот

Постојат докази дека истовремената употреба на ACE инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен го зголемуваат ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалување на функцијата на бубрезите (вклучувајќи и акутно ренално нарушување). Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот преку комбинирана употреба на ACE инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен не се препорачува (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, може да се примени само под надзор на лекар специјалист и тоа со внимателно следење на функцијата на бубрезите, електролитите и крвниот притисок. ACE-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Хиперсензитивност/ангиоедем

Појава на ангиоедем била пријавена кај пациенти третирани со ACE инхибитори, вклучувајќи рамиприл (видете го делот 4.8). Истовремена употреба на ACE инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемен ризик од ангиоедем.

Третманот со сакубитрил/валсартан не треба да започне порано од 36 часа по последната примена доза на рамиприл. Третманот со рамиприл не треба да започне порано од 36 часа по последната примена доза на сакубитрил/валсартан (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Истовремена употреба на ACE инхибитори со неприлизин инхибитори (како рацекадотрил), mTOR (mammalian target of rapamycin) инхибитори (пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да го зголеми ризикот од ангиоедем (пр. оток на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно нарушување) (видете го делот 4.5). Потребна е претпазливост кога се започнува третман со рацекадотрил, mTOR инхибитори (пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин, кај пациенти кои биле на терапија со ACE инхибитори.

Во случај на ангиоедем, потребно е да се прекине употребата на рамиприл и да се примени ургентна медицинска помош. Пациентот треба да се нагледува најмалку 12-24 часа и да се отпушти од болница дури по целосно повлекување на симптомите.



Регистрирана е појава на интестинален ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АСЕ инхибитори вклучувајќи и рамиприл (видете го делот 4.8). Кај овие пациенти е присутна абдоминална болка (со или без гадење или повраќање).

Анафилактички реакции за време на десензибилизација

Веројатноста и сериозноста на анафилактички и анафилактоидни реакции на отров од инсекти и други алергени е зголемена како резултат на инхибиција на ангиотензин конвертирачки ензим. Пред десензибилизација, потребно е да се размисли за привремен прекин на употреба на рамиприл.

Промену во серумските електролити

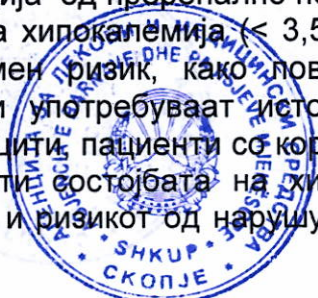
Серумски калиум

Кај некои пациенти третирани со АСЕ инхибитори вклучувајќи и рамиприл, била забележана хиперкалемија. АСЕ инхибиторите може да предизвикаат хиперкалемија затоа што инхибираат ослободување на алдостерон. Овој ефект вообичаено не е доволен кај пациенти кај кои не е нарушена бубрежната функција. Додека кај пациенти со нарушена бубрежна функција, на возраст >70 години, со нетретиран дијабетес или состојби како што се дехидратација, акутна срцева слабост, метаболна ацидоза и/или пациенти кои употребуваат суплементи на калиум (вклучувајќи и калиумови соли), диуретици кои штедат калиум и други лекови кои го зголемуваат серумскиот калиум (триметоприм или ко-тримоксазол уште познат како триметоприм/сулфаметоксазол и посебно антагонисти на алдостерон или блокатори на ангиотензин рецептори) може да дојде до хиперкалемија. Доколку истовремена употреба на горенаведените лекови се смета за неопходна, се препорачува редовно следење на серумскиот калиум. Посебна претпазливост е потребна при употреба на диуретици кои штедат калиум и блокатори на ангиотензин кај пациенти кои се на терапија со АСЕ инхибитори, со редовно следење на серумскиот калиум и бубрежната функција (видете го делот 4.5).

Кај некои пациенти третирани со рамиприл бил забележан синдром на несоодветна секреција на антидиуретски хормон (анг. Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone - SIADH), проследен со хипонатремија. Се препорачува редовно следење на серумското ниво на натриум кај повозрасни и други пациенти со зголемен ризик од хипонатремија.

Третманот со Сумилар Х треба да започне само по соодветна корекција на хипокалемија и хипомагнеземија. Тиазидни и слични диуретици можат да предизвикаат појава на хипокалемија или да ја влошат веќе постоечка хипокалемија. Тиазидните диуретици треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти со заболувања кои предизвикуваат значителен губиток на калиум, како бубрежно заболување со губиток на соли или нарушувања на реналната функција од преренално потекло (кардиоген).

Потребно е ризикот од појава на хипокалемија ($< 3,5 \text{ mmol/l}$) да се спречи кај одредени популации со зголемен ризик, како повозрасни пациенти и/или неухранети и/или пациенти кои употребуваат истовремено повеќе лекови, пациенти со цироза со едем и асцити, пациенти со коронарна и срцева слабост. Во спротивно, кај овие пациенти состојбата на хипокалемија ја зголемува кардиотоксичноста на дигиталис и ризикот од нарушување на срцевиот ритам.



Пациенти со продолжен QT интервал на ЕКГ исто така се со зголемен ризик, без разлика дали причината е конгенитална или предизвикана од лекови. Хипокалемија (исто како и брадикардија) е причина за појава на тешки аритмии, особено torsades de pointes, потенцијално фатални, особено во присуство на брадикардија. Пред да се започне со третман со тиазидни диуретици се препорачува корекција на присутната хипокалемија и хипомагнеземија.

Првата контрола на плазматската концентрација на калиум треба да се направи за време на првата недела од почетокот на третманот. Потоа, се препорачува редовно следење на серумското ниво на калиум. Потребно е редовно следење на електролитниот баланс, посебно на нивото на калиум, кај сите пациенти кои се на терапија со тиазидни диуретици. Во случај на хроничен третман, нивото на серумскиот калиум треба да се измери на почетокот од третманот. Во зависност од присутните ризик фактори, може да се направи контрола на 3-4 недели. Потоа, се препорачува редовно следење, посебно кај пациенти со зголемен ризик.

Потребно е мерење на серумското ниво на натриум пред почеток на третманот, понатаму проследено со редовно следење. Тиазидните диуретици може да предизвикаат хипонатремија или да ја влошат состојба на веќе постоечка хипонатремија. Кај пациенти со значително намалување на серумското ниво на натриум и/или значителна деплеција на волумен, како што е забележано кај пациенти кои примаат високи дози на диуретици, во ретки случаи може да се појави симптоматска хипотензија по започнувањето на третманот со хидрохлоротиазид.

На почетокот, намалувањето на плазматската концентрација на натриум може да биде асимптоматски, па затоа редовно следење е неопходно и треба да биде почесто кај популација со зголемен ризик како повозрасни пациенти, неухранети и пациенти со цироза (видете ги деловите 4.8 и 4.9).

Забележани се изолирани случаи на хипонатремија со невролошки симптоми (гадење, прогресивна дезориентација, апатија). Третман со тиазидните диуретици треба да започне само по корекција на нарушување на било кој волумен и/или постоечки волумен на крв. Во спротивно, третманот треба да започне под строг медицински надзор.

Потребно е сите пациенти кои се на терапија со тиазидни диуретици периодично да се следат за можно нарушување на електролитниот баланс, особено за калиум, натриум и магнезиум.

Хиперкалцемија

Хидрохлоротиазид стимулира ренална реапсорпција на калциум и може да предизвика хиперкалцемија. Оваа појава може да интерферира со резултатите од тестот за функција на паратиroidна жлезда.

Не-меланома карцином на кожа

Во две епидемиолошки студии од националниот регистар за карцином во Данска, забележан е зголемен ризик од појава на не-меланома карцином на кожа (карцином на базалните клетки и карцином на сквамозните клетки) со зголемена изложеност на кумулативни дози на хидрохлоротиазид. Можен механизам за развој на не-меланома карцином на кожа е фоточувствителност на хидрохлоротиазид.



Пациентите кои земаат хидрохлоротиазид треба да бидат информирани за ризикот од појава на не-меланома карцином како и да бидат советувани редовно да ја проверуваат кожата и веднаш да пријават во случај на нови или сомнителни лезии. Пациентите треба да бидат советувани за можните превентивни мерки за намалување на ризикот од карцином на кожа како што се намалена изложеност на сончева светлина и УВ зраци и соодветна заштита во случај на изложеност. Сомнителните лезии на кожата треба навремено да се испитаат потенцијално, вклучително и хистолошки прегледи на биопсии. Употребата на хидрохлоротиазид можеби ќе треба да се промени кај пациенти кои доживеале претходен не-меланома карцином на кожа (видете го делот 4.8).

Неутропенија/агранулоцитоза

Ретко биле пријавени неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија, а исто така била забележана и депресија на коскената срцевина. Се препорачува проверка и следење на белите крвни клетки, за да се овозможи откривање на можна леукопенија. Се препорачува почесто следење во почетната фаза на третманот и кај пациенти со нарушена бубрежна функција, пациенти со колагена болест (на пр. лупус еритематосус или склеродерма) и кај сите оние пациенти третирани со други лекови кои можат да ја променат крвната слика (видете ги деловите 4.5 и 4.8).

Етнички разлики

АСЕ инхибиторите почесто предизвикуваат ангиоедем на припадници на црната раса отколку на припадници на други раси. Како и други АСЕ инхибитори, рамиприл може да биде помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај пациенти од црната раса отколку кај другите раси, најверојатно поради повисоката преваленца на хипертензија со ниско ниво на ренин кај популацијата од црната раса со хипертензија.

Кашлица

Со употреба на АСЕ инхибитори, била пријавена кашлица. Карактеристично, кашлицата е непродуктивна, тврдокорна и исчезнува по прекин на третманот. Во диференцијалната дијагностика на кашлица, треба да се разгледа кашлицата предизвикана од употреба на АСЕ инхибитори.

Фоточувствителност

Со употреба на тиазидни диуретици, биле пријавени случаи на фоточувствителност (видете го делот 4.8).

Во случај на појава на фоточувствителност, треба да се прекине со третманот. Доколку повторна употреба на третманот е неопходна, се препорачува да се заштитат местата изложени на сонце или УВ зраци.

Хороидална ефузија, акутна миопија, секундарен затворен-агол глауком

Сулфонамиди или деривати на сулфонамиди можат да предизвикаат идиосинкратични реакции, резултирајќи во хороидална ефузија со нарушено видно поле, акутна минлива миопатија и акутен затворен-агол глауком. Симптомите вклучуваат акутна појава на намалена острина на видот или окуларна болка и обично се јавуваат неколку часа до неколку недели после почеток на третманот. Нелекуван затворен-агол глауком може да доведе до трајно губење на видот. Примарен третман е да се прекине употребата на

хидрохлоротиазид што е можно побрзо. Доколку интраокуларниот притисок останува неконтролиран, треба да се земе предвид брз медицински или хируршки третман. Ризик фактори за појава на акутен затворен-агол глауком можат да бидат историја на алергија на сулфонамифи или пеницилини.

Гликемија и липидемија

Терапијата со тиазидни диуретици може да го намали нивото на толеранција на глукоза и да го зголеми нивото на холестерол и триглицериди во серумот. Кај дијабетични пациенти може да биде неопходно прилагодување на дозата на инсулин или оралните хипогликемици.

Урична киселина

Хидрохлоротиазид, како и другите диуретици може да предизвика зголемување на концентрациите на урична киселина во плазмата, поради нејзина намалена уринарна екскреција и последователно да предизвика развој на хиперурикемија или состојбата на хиперурикемија може да ги влоши постоечките напади на гихт кај пациенти со ризик.

Потребно е прилагодување на дозата според плазматското ниво на урична киселина.

Комбинирање на антихипертензивни лекови

Се препорачува намалување на дозата во случај на комбинација со други антихипертензивни лекови, особено на почетокот на третманот.

Антихипертензивниот ефект на АСЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин II или инхибитори на ренин се потенцира со терапии кои ја зголемуваат активноста на ренин во плазмата (диуретици).

Потребна е претпазливост кога АСЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин II или директни инхибитори на ренин се употребуваат во комбинација со хидрохлоротиазид, посебно кај пациенти со деплеција на натриум хлорид и/или пациенти со хиповолемија.

Спортисти

Потребна е претпазливост кај спортистите затоа што употребата на овој лек може да даде позитивен резултат при анализите на анти-допинг тестовите.

Останато

Лупус: со употреба на тиазидните диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, било пријавено влошување или активација на системски лупус еритематосус.

Хиперсензитивните реакции од употребата на хидрохлоротиазид се почести кај пациенти со алергии и астма.

Сумилар X содржи натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една тврда капсула, т.е би можело да се каже "без натриум".

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции



Не постојат конкретни клинички студии за интеракција со други лекови и Сумилар Х. Така, во овој дел се дадени информации само за интеракции со други лекови кои се познати за одделните активни супстанции.

Сепак, потребна е претпазливост затоа што Сумилар Х може да го зголеми хипотензивниот ефект на останатите антихипертензивни лекови (пр. диуретици).

Контраиндицирана истовремена терапија

Сумилар Х одделни активни супстанции	Познати контраиндикации со наведените лекови	Ефект од интеракција со други лекови
Рамиприл и Хидрохлоротиазид	<i>Соли на литиум</i>	Екскрецијата на литиум може да биде намалена под дејство на АСЕ инхибитори и тиазиди, што може да доведе до зголемување на токсичност на литиум. Не се препорачува истовремена употреба на на рамиприл и хидрохлоротиазид со литиум. Поради тоа потребно е внимателно следење на серумските концентрации на литиум при истовремена употреба.
Рамиприл	<i>Дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок проток</i>	Екстракорпорален третман каде што крвта е во контакт со површини на негативен полнеж, како што се дијализа или хемофилтрација со одредени "high-flux" мембрани (пр. полиакрилонитрилни мембрани) и липопротеинска афереза со мала густина со декстран сулфат поради зголемен ризик од сериозни анафилактоидни реакции (видете го делот 4.3.). Доколку истовремената терапија е неопходна треба да се земе предвид употребата на различен вид мембрана за дијализа или промена на друга класа на антихипертензивен лек.
	<i>Сакубитрил/валсартан</i>	Истовремена употреба на АСЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемен ризик од ангиоедем (видете ги



	<p>деловите 4.3 и 4.4). Третманот со рамиприл не смее да започне порано од 36 часа по последната земена доза од сакубитрил/валсартан.</p> <p>Третманот со сакубитрил/васлартан не смее да започне порано од 36 часа по последната земена доза од Сумилар Х.</p>
Амлодипин	<p><i>Грејпфрут или сок од грејпфрут</i></p> <p>Не се препорачува употреба на амлодипин со грејпфрут или сок од грејпфрут, затоа што тоа може да ја зголеми биорасположливоста на амлодипин кај некои пациенти што може да доведе до потенцирано антихипертензивно дејство.</p>



Претпазливост при употреба

**Сумилар Х
одделни активни
супстанции**

**Познати интеракции со
наведените лекови**

**Ефект од интеракција со
други лекови**

Рамиприл и Хидрохлоротиазид	<i>Нестероидни антиинфламаторни лекови и ацетилсалицилна киселина</i>	Може да дојде до намалување на антихипертензивниот ефект и на рамиприл и хидрохлоротиазид. Дополнително, истовремената терапија на Сумилар Х и нестероидни антиинфламаторни лекови може да доведе до зголемување на ризикот од нарушување на реналната функција и хиперкалемија. Затоа се препорачува внимателно следење на реналната функција на почетокот на третманот, како и соодветна хидратација на пациентот.
Рамиприл	<i>Диуретици кои штедат калиум, суплементи на калиум или калиумови соли и други активни супстанции кои го зголемуваат нивото на калиум (вклучувајќи триметоприм, такролимус).</i>	Иако серумското ниво на калиум најчесто останува во нормални граници, може да настане хиперкалемија кај пациенти кои се на терапија со рамиприл. Диуретици кои штедат калиум (пр. спиринолактон, триамтерен или амилорид), суплементи на калиум или калиумови соли можат да доведат до значително зголемување на серумскиот калиум. Потребна е претпазливост и при употреба на рамиприл со други лекови кои го зголемуваат серумскиот калиум, како триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) затоа што е познато дека триметоприм делува како амилорид- диуретик кој припаѓа на групата на диуретици кои штедат калиум. Затоа не се препорачува истовремена



	употреба на рамиприл со горенаведените лекови. Доколку истовремена употреба е индицирана, третманот треба да се користи со претпазливост и редовно следење на серумскиот калиум.
<i>Циклоспорин</i>	Истовремена употреба на АСЕ инхибитори со циклоспорин може да доведе до хиперкалемија. Се препорачува внимателно следење на серумскиот калиум.
<i>Хепарин</i>	Истовремена употреба на АСЕ инхибитори со хепарин може да доведе до хиперкалемија. Се препорачува внимателно следење на серумскиот калиум.
<i>Нитрати, трициклични антидепресиви, анестетици, акутна употреба на алкохол, баклофен, алфузосин, доксazosин, празосин, тамсулосин, теразосин.</i>	Потенцијален ризик од хипотензија (видете го делот 4.2 за диуретици).
<i>Вазопресорни симпатомиметици и други соединенија (пр. изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин) кои можат да го намалат антихипертензивниот ефект на рамиприл.</i>	Се препорачува контрола на крвниот притисок. Ефектот на вазопресорните симпатомиметици може да биде намален под дејство на хидрохлоротиазид.
<i>Алопуринол, имуносупресиви, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други соединенија кои можат да ја променат крвната слика.</i>	Зголемена е веројатноста од појава на хематолошки реакции (видете го делот 4.4).
<i>Антидијабетици вклучувајќи и инсулин</i>	АСЕ инхибиторите можат да ја намалат инсулинската резистенција. Во одредени случаи, овој ефект може да доведе до хипогликемични реакции кај пациенти кои се на истовремена терапија со антидијабетици. Поради тоа се



		<p>препорачува следење на нивото на глукоза во крвта по започнување на терапија со истовремена употреба на ACE инхибитори и антидијабетици.</p>
	<p><i>Неприлизин инхибитори (како што е рацекадотрил), mTOR инхибитори (пр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин.</i></p>	<p>Истовремена употреба на ACE инхибитори со неприлизин инхибитори како рацекадотрил, mTOR инхибитори (пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик за појава на ангиоедем. Потребно е посебна претпазливост на почетокот на терапијата (видете го делот 4.4).</p>
Амлодипин	<p><i>CYP3A4 инхибитори (пр. протеаза инхибитори, азолни антифунгални агенси, макролиди како еритромицин, кларитромицин, верапамил и дилтиазем.</i></p>	<p>Истовремена употреба на амлодипин со јаки или умерени CYP3A4 инхибитори може да доведе до значително зголемување на достапното количество на амлодипин во организмот. Клиничкиот одраз на овие фармакокинетски разлики може да биде поизразен кај повозрасни пациенти. Поради тоа потребно е клиничко следење и прилагодување на дозата доколку е тоа потребно.</p>
	<p><i>CYP3A4 индуктори (пр. рифампицин, кантарион)</i></p>	<p>По истовремена употреба на некои познати индуктори на CYP3A4, може да настане промена на плазматските концентрации на амлодипин. Поради тоа се препорачува следење на крвниот притисок и прилагодување на дозата во текот и по истовремена употреба на овие лекови, особено со јаки CYP3A4 индуктори (пр. рифампицин, кантарион).</p>
	<p><i>Дантролен (инфузија)</i></p>	<p>Кај животните по примена на верапамил и интравенски дантролен била забележана вентрикуларна фибрилација со смртен исход и кардиоваскуларен колапс, двете поврзани со хиперкалемија.</p>



	<p>Поради ризикот од хиперкалемија, се препорачува да се избегнува истовремена употреба на блокатори на калциумови канали како амлодипин кај пациенти подложни на малигна хипертермија како и во третманот на малигна хипертермија.</p>
<i>Симвастатин</i>	<p>Со истовремена примена на повеќе дози од 10 mg амлодипин со 80 mg симвастатин се зголемува биорасположливоста на симвастатин за 77 % во однос на монотерапија со симвастатин. Кај пациенти кои земаат амлодипин, дозата на симвастатин треба да се органичи на 20 mg дневно.</p>
<i>Циклоспорин</i>	<p>Нема студии за интеракција на циклоспорин и амлодипин кај здрави доброволци, или други групи, освен кај пациенти со трансплатација на бубрег кај кои е забележано променливо зголемување на концентраците (во просек од 0%-40 %) на циклоспорин. Потребно е следење на нивото на циклоспорин кај пациенти со трансплатација на бубрег кои земаат амлодипин, и намалување на дозата на циклоспорин колку што е потребно.</p>
<i>Такролимус</i>	<p>Постои ризик од покачено ниво на концентраците на такролимус во крвта кога се применува истовремено со амлодипин. За да се избегне ризик од токсичност на такролимус, при употреба на амлодипин кај пациенти кои се на терапија со такролимус потребно е следење на нивото на такролимус во крвта и прилагодување на дозата на такролимус доколку е тоа</p>



<p>Хидрохлоротиазид</p>	<p>Лекови кои можат да предизвикаат хипокалемија</p>	<p>потребно. Хипокалемија е ризик фактор за нарушувања на срцевиот ритам (најчесто torsades de pointes) и зголемување на токсичноста на одредени лекови како што е дигоксин. Поради тоа лекови кои можат да предизвикаат хипокалемија се вклучени во голем број на интеркации. Такви лекови се калиуретични диуретици (диуретици кои не штедат калиум) како монотерапија или во комбинација со други лекови, лаксативи, глукокортикоиди, тетракосактид и амфотерицин В (и.в).</p>
	<p>Лекови кои можат да предизвикаат хипонатремија</p>	<p>Некои лекови се вклучени во појава на хипонатремија. Такви лекови се диуретици, десмопресин, антидепресивни-инхибитори на превземање на серотонин, карбамазепин и окскарбамазепин. Комбинација на овие лекови може да го зголеми ризикот од хипонатремија.</p>
	<p>Лекови кои може да предизвикаат torsades de pointes</p>	<p>Поради ризикот од хипокалемија, хидрохлоротиазид треба да се употребува со претпазливост во комбинација со лекови кои можат да предизвикаат torsades de pointes, најчесто тоа се класа Ia и класа III антиаритмици и некои антипсихотици. Пред употреба на лековите потребна е корекција на хипокалемија и клиничка, електролитска и електрокардиографска контрола и следење.</p>
	<p>Антидијабетици вклучувајќи и инсулин</p>	<p>Може да се настане хипогликемија. Хидрохлоротиазид може да го намали дејството на антидијабетичните лекови. Потребно е внимателно следење на нивото на глукоза во крв при започнување на</p>



	истовремена употреба на хидрохлоротиазид и антидијабетични лекови.
<i>Орални антикоагуланси</i>	Истовремена употреба со хидрохлоротиазид може да го намали антикоагулантниот ефект.
<i>Кардио гликозиди, активни супстанции кои го продолжуваат QT интервалот и антиаритмици</i>	Во присуство на електролитен дисбаланс (пр. хипокалемија, хипомагнеземија), проаритмичната токсичност на овие лекови може да се зголеми или да дојде до намалување на нивниот антиаритмичен ефект. Препорачливо е следење на серумското ниво на калиум пред започнување со третманот и последователна клиничка, електролитска и електрокардиографска контрола за време на третманот.
<i>Диуретици кои штедат калиум (монотерапија или комбинирана терапија)</i>	Рационалната комбинација која е корисна за некои пациенти не ја исклучува можноста од појава на хипокалемија, или хиперкалемија во состојба на нарушена ренална функција и дијабетес. Препорачливо е следење на нивото на калиум, електрокардиограм и промена на терапијата доколку е тоа потребно.
<i>Соли на калциум и медицински производи кои го зголемуваат плазматскиот калциум</i>	При истовремена употреба на хидрохлоротиазид може да се појави зголемување на концентрацијата на серумскиот калциум, поради што се препорачува внимателно следење на серумскиот калциум.
<i>Медицински производи кои предизвикуваат ортостатска хипотензија</i>	Антихипертензивните лекови можат да предизвикаат ортостатска хипотензија. Ваков ефект даваат и нитрати, инхибитори на фосфодиестераза тип 5, алфа блокатори како и оние наменети за уролошки заболувања (апфузосин, доксазосин,



	<p>празосин, силодосин, тамсулозин и теразосин), трициклични антидепресиви и неуролептици фенотиазини, допамински агонисти, метилдопа, баклофен, амифостин.</p>
<i>Карбамазепин</i>	<p>Зголемен ризик од хипонатремија поради адитивен ефект со хидрохлоротиазид. Потребно е клиничко и биолошко следење.</p>
<i>Секвестранти на жолчни киселини (јонски изменувачки смоли) (пр. холестирамин)</i>	<p>Секвестранти на жолчни киселини ги врзуваат тиазидните диуретици и ја нарушуваат нивната гастроинтестинална апсорпција за 43-85 %. Употребата на тиазидни диуретици 4 часа по употреба на секвестранти на жолчни киселини ја намалува апсорпцијата на хидрохлоротиазид за 30-35%. Поради тоа се препорачува употребата на тиазидните диуретици да биде 2-4 часа пред или 6 часа по употреба на секвестранти на жолчни киселини, со постојан редослед на употреба. Се препорачува следење на крвниот притисок и зголемување на дозата на тиазидниот диуретик, доколку е тоа потребно.</p>
<i>Контрастни средства кои содржат јод</i>	<p>Во случај на појава на дехидратација за време на третманот со диуретици (вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот), се зголемува ризикот од акутно ренално нарушување. Ова особено се однесува при истовремена употреба на поголеми дози на јодидни контрастни средства. Потребна е рехидратација пред употреба на јодидните контрастни средства.</p>
<i>Циклоспорин</i>	<p>Постои ризик од зголемување</p>



на нивото на креатин во крвта без промени во плазматските концентрации на циклоспорин, дури и во отсуство на деплеција на натриум. Дополнително постои и ризик од компликации како хиперурикемија и гихт.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот со блокатори на ангиотензин II рецептори, АСЕ инхибитори или алискирен

Според податоците од клинички студии, двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот преку комбинирана употреба на АСЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен е поврзана со зголемена зачестеност на несакани ефекти како хипотензија, хиперкалемија и нарушена ренална функција (вклучувајќи и акутно ренално оштетување) споредено со употреба на една група на лекови која делува на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Употребата на Сумилар Х не се препорачува за време на првото тримесечје од бременоста (видете го делот 4.4). Употребата на Сумилар Х е контраиндицирана за време на второто и третото тримесечје од бременоста (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

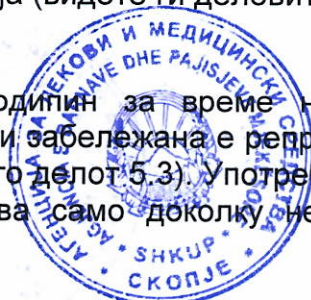
Поврзано со рамиприл

Епидемиолошките податоци кои се однесуваат на ризикот од тератогени ефекти по изложување на АСЕ инхибитори во првото тримесечје не се убедливи; сепак и мал ризик не може да се исклучи. Доколку продолжување на третманот со АСЕ инхибитори е неопходно, пациентките кои планираат бременост треба да користат заменска антихипертензивна терапија за која постојат податоци за безбедна примена во бременост. Кога ќе се потврди бременоста, третманот со АСЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и доколку е потребно да се започне заменска терапија.

Познато е дека терапијата со АСЕ инхибитори/ блокатори на ангиотензин II рецептори за време на второто и третото тримесечје доведува до токсичност на фетусот (намалена функција на бубрезите, олигохидрамнион, забавена осификација на черепот, ретардација) и неонатална токсичност (бубрежно оштетување, хипотензија, хиперкалемија) (видете го делот 5.3). Доколку АСЕ инхибитори се употребиле по второто тримесечје од бременоста, се препорачува ултразвучен преглед на бубрезите и черепот. Новороденчиња чии мајки употребувале АСЕ инхибитори треба внимателно да се следат за хипотензија, олигурија и хиперкалемија (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Поврзано со амлодипин

Безбедноста од употреба на амлодипин за време на бременоста не е потврдена. Во испитувања кај животни забележана е репродуктивна токсичност при употреба на високи дози (видете го делот 5.3). Употребата на амлодипин во текот на бременоста се препорачува само доколку не постои побезбеден



заменски лек и ако самата болест претставува поголем ризик за мајката и фетусот.

Поврзано со хидрохлоротиазид

Продолжена употреба на хидрохлоротиазид за време на третото тримесечје од бременоста може да предизвика фето-плацентарна исхемија и ризик од заостанување во растот. Ретко, регистрирани се случаи на хипогликемија и тромбцитопенија кај новороденчиња чии мајки употребувале хидрохлоротиазид кратко време пред терминот за породување. Хидрохлоротиазид може да го редуцира плазматскиот волумен како и утеро-плацентарната перфузија.

Рамиприл/амлодипин/хидрохлоротиазид

Не постојат податоци за употреба на Сумилар Х кај бремени жени. Согласно податоците за активните компоненти, употребата на Сумилар Х не се препорачува за време на првото тримесечје и е контраиндицирана за време на второто и третото тримесечје (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Доење

Употребата на Сумилар Х е контраиндицирана за време на доење. Треба да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине со терапија на Сумилар Х земајќи го во предвид бенефитот од доење за детето и важноста од терапијата за мајката.

Комбинацијата на рамиприл и хидрохлоротиазид е контраиндицирана за време на доење.

Рамиприл и хидрохлоротиазид се екскретираат во млекото, до тој степен што можни се ефекти кај детето што цица ако кај доилката се употребуваат терапевтски дози. Затоа што не постојат доволно достапни податоци за употребата на рамиприл за време на доење, се препорачува употреба на заменска терапија со познат безбедностен профил за употреба за време на доење, посебно додека новороденчето или предвремено роденото дете дои. Хидрохлоротиазид се екскретира во млекото. Употреба на тиазидни диуретици за време на доење се поврзува со намалена или целосна супресија на лактација. Може да дојде до појава на хиперчувствителност на сулфонамидни активни компонентни, хипокалемија и нуклеарен иктерус. Поради потенцијалот за сериозни несакани ефекти кај доенчињата, предизвикани од двете активни компонентни треба да се донесе одлука дали да се продолжи со доење или да се прекине терапијата земајќи ја во предвид важноста на терапијата за мајката. Амлодипин се екскретира во млекото. Процентот од дозата на мајката која ја прима новороденчето е во опсег 3-7 %, со највисока вредност од 15 %. Влијанието на амлодипин на новороденчињата не е познато.

Плодност

Поврзано со амлодипин

Кај некои пациенти кои биле на терапија со антагонисти на калциумови канали биле пријавени реверзибилни биохемиски промени во главите на сперматозоидите. Нема доволно клинички податоци во врска со потенцијалниот ефект на амлодипин врз плодност. Во едно испитување кај стаорци опишани



се несакани ефекти кои имаат влијание врз плодноста кај мажите (видете го делот 5.3).

Поврзано со хидрохлоротиазид

Нема доволно податоци за ефектот на хидрохлоротиазид врз плодноста. Во студии кај животни, хидрохлоротиазид не покажал влијание врз плодноста или врз зачнувањето (видете го делот 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење или за ракување со машини

Некои несакани дејства (на пример, симптомите на намалувањето на крвниот притисок како што е вртоглавицата) може да ја намалат способноста на пациентот да се сконцентрира и да реагира, според тоа, претставуваат ризик во ситуации каде овие способности се од суштинско значење (на пример способноста за возење и ракување со машини).

Ова може да се случи особено на почетокот на третманот или при префрлање од друга терапија. По примена на првата доза или при зголемување на дозата не се советува управување со моторно возило и ракување со машини во текот на неколку часа.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Рамиприл

Најчесто пријавени несакани реакции за време на третманот со рамиприл се зголемена концентрација на калиум во крвта, главоболка, вртоглавица, хипотензија, намален ортостатски крвен притисок, синкопа, непродуктивна надразлива кашлица, бронхитис, синуситис, диспнеа, гастроинтестинално воспаление, дигестивни нарушувања, абдоминална непријатност, диспепсија, дијареја, гадење, повраќање, осип особено макулопапуларен, мускулни грчеви, мијалгија, болка во градите, замор. Сериозните несакани реакции вклучуваат агранулоцитоза, панцитопенија, хемолитична анемија, миокарден инфаркт, ангиоедем, васкулитис, бронхоспазам, акутен панкреатитис, хепатална инсуфициенција, акутна бубрежна инсуфициенција, хепатитис, ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром и еритема мултиформ.

Амлодипин

Најчесто пријавени несакани реакции за време на третманот со амлодипин се сонливост, вртоглавица, главоболка, палпитации, црвенило со чувство на топлина, абдоминална болка, гадење, оток на глуждот, едем и замор. Сериозни несакани реакции вклучуваат леукопенија, тромбоцитопенија, миокарден инфаркт, атријална фибрилација, вентрикуларна тахикардија, васкулитис, акутен панкреатитис, хепатитис, ангиоедем, еритема мултиформ, ексфолијативен дерматитис и Stevens-Johnson-ов синдром.

Хидрохлоротиазид



Активната супстанција хидрохлортиазид може да доведе до влошување на метаболизмот на гликозата, липидите и уричната киселина и да има инверзни ефекти врз плазматскиот калиум.

Несаканите дејства забележани во текот на употребата на активните супстанции независно една од друга, може да се сместат во некоја од следните групи на зачестеност:

Многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку често ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); многу ретко ($< 1/10\ 000$), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Зачестеност	Рамиприл	Амлодипин	Хидрохлортиазид
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			
Помалку често	Еозинофилија		
Ретко	Намалување на бројот на бели клетки (вклучувајќи неутропенија или агранулоцитоза), намалување на бројот на црвени крвни клетки, намалување на вредностите на хемоглобин, намалување на бројот на тромбоцити		Тромбоцитопенија (понекогаш со пурпура)
Многу ретко		Леукопенија, тромбоцитопенија	Депресија на коскената срцевина, агранулоцитоза, хемолитичка анемија, лекопенија
Непознато	Застој на коскена срцевина, панцитопенија, хемолитичка анемија		Апластична анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем			
Ретко			Реакции на хиперсензитивност
Многу ретко		Алергиски реакции	



Непознато	Анафилактички или анафилактоидни реакции, пораст на антинуклеарни антитела		
Нарушувања на ендокриниот систем			
Непознато	Синдром на несоодветно излучување на антидиуретски хормон (SIADH)		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			
Многу често			Хипокалемија, хиперлипидемија
Често	Покачување на калиумот во крвта		Хиперурикемија, хипомагнезијемија, хипонатријемија
Помалку често	Анорексија, намалување на апетитот		
Ретко			Хиперкалцемија, хипергликемија, гликозурија, влошување на метаболички дијабетес
Многу ретко		Хипергликемија	Хипохлоремична алкалоза
Непознато	Намалување на нивото на натриум во крвта		
Психијатриски нарушувања			
Помалку често	Депресивно расположение, анксиозност, нервоза, немир, нарушување на сонот, вклучувајќи и поспаност	Несоница, промена на расположението (вклучувајќи анксиозност), депресија	
Ретко	Чувство на збунетост	Збунетост	Нарушување на сонот, депресија
Непознато	Нарушување на вниманието		
Нарушување на нервениот систем			



Често	Главоболка, вртоглавица	Главоболка, вртоглавица, поспаност (особено на почеток на третманот)	
Помалку често	Вертиго, парестезија, агеузија, дизгеузија	Тремор, дизгеузија, синкопа, хипоестезија, парастезија	
Ретко	Тремор, нарушување на рамнотежата		Главоболка, вртоглавица, парастезија
Многу ретко		Хипертонија, периферна неуропатија	
Непознато	Церебрална исхемија вклучувајќи исхемична инхибиција и транзиторен исхемиски напад (ТИА), нарушување на психомоторни способности, чувство на печење, парозмија	Екстрапирамидално нарушување	
Нарушувања на очите			
Често		Пречки во видот (вклучувајќи и диплопија)	
Помалку често	Пречки во видот, вклучувајќи замаглен вид		Пречки во видот
Ретко	Конјуктивитис		
Непознато			Хороидална ефузија, акутна миопија, акутен затворен-агол глауком
Нарушувања на увото и лабиринтот			
Помалку често		Тинитус	
Ретко	Нарушување на слухот, тинитус		
Срцеви нарушувања			
Често		Палпитации	



Помалку често	Миокардна исхемија вклучувајќи и ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардија, аритмија, палпитации, периферен едем	Аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија, атријална фибрилација)	
Ретко			Аритмија
Многу ретко		Миокарден инфаркт	
Васкуларни нарушувања			
Често	Хипотензија, ортостатска хипотензија, синкопа	Црвенило со чувство на топлина	Ортостатска хипотензија
Помалку често	Црвенило со чувство на топлина	Хипотензија	Некротизирачки ангиитис (васкулитис, кутанозен васкулитис)
Ретко	Васкуларна стеноза, хиперфузија, васкулитис		
Многу ретко		Васкулитис	
Непознато	Рејновов феномен (Raynaud's phenomenon)		
Нарушувања на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот			
Често	Непродуктивна надразнувачка кашлица, бронхитис, синуситис, диспнеја	Диспнеја	
Помалку често	Бронхоспазам вклучувајќи влошување на астма, назална конгестија	Кашлица, ринитис	
Многу ретко			Респираторен дистрес (вклучувајќи и пневмонитис и



			белодробен едем)
Нарушувања на дигестивниот систем			
Често	Гастроинтестинално воспаление, нарушувања во варењето, непријатност во абдоменот, диспепсија, дијареа, гадење, повраќање	Гадење, абдоминална болка, диспепсија, нарушување во цревните навики (вклучувајќи дијареа и опстипација)	Гадење, повраќање, дијареа, спазам, губиток на апетитот
Помалку често	Панкреатитис (кај примена на АСЕ инхибитори и исклучително ретко биле пријавени случаи со смртен исход), пораст на ензими на панкреасот, ангиоедем на тенкото црево, болка во горниот абдомен, вклучувајќи гастритис, опстипација, сува уста	Повраќање, сува уста	
Ретко	Глоситис		Абдоминална нелагодност, констипација
Многу ретко		Панкреатитис, гастритис, хиперплазија на гингива	Панкреатитис
Непознато	Афтозен стоматитис		
Нарушувања на црниот дроб и жолчката			
Помалку често	Пораст на вредностите на ензимите на црниот дроб и/или покачен конјугиран билирубин		
Ретко	Холестатска жолтица, хепатоцелуларно оштетување		Интрахепатична холестаза, жолтица



Многу ретко		Жолтица, хепатитис, покачени вредности на ензимите на црниот дроб*	
Непознато	Акутна слабост на црниот дроб, холестатски или цитолитичен хепатитис (смртен исход е исклучително редок)		
Нарушување на кожата и подкожното ткиво			
Често	Осип, особено макулопапуларен		Уртикарија и други форми на осип
Помалку често	Ангиоедем; исклучително ретко опструкцијата на дишните патишта заради ангиоедем може да има смртен исход; пруритис, хиперхидроза	Алопеција, пурпура, промена на бојата на кожата, хиперхидроза, пруритис, осип, егзантем, уртикарија	
Ретко	Ексфолијативен дерматитис, уртикарија, онихилоза		Реакција на фоточувствителност
Многу ретко	Реакција на фоточувствителн ост	Ангиоедем, еритема мултиформ, ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson- ов синдром, Quincke-ов едем, фоточувствително ст	Реакции слични на лупус еритематосус, реактивација на лупус еритематосус, некротизирачки васкулитис, и токсична епидермална некролиза
Непознато	Токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson- ов синдром, еритема мултиформ, пемфигус,	Токсична епидермална некролиза	Еритема мултиформ



	псоријаза, псоријазиформен дерматитис, пемфигоиден или лихеноиден агзантем или енантем, алопеција		
Неоплазми, бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи и цисти и полипи)			
Непознато			Не-меланома карцином на кожа (карцином на базалните клетки и карцином на сквамозните клетки)**
Нарушувања на мускуло-скелетниот систем и сврзно ткиво			
Често	Мускулен спазам, мијалгија	Оток на гљуждовите, грчеви на мускулите	
Помалку често	Артралгија	Артралгија, мијалгија, болка во грбот	Грчеви на мускулите
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем			
Помалку често	Нарушување на функцијата на бубрезите вклучувајќи и акутен застој на бубрезите, зголемено мокрење, влошување на веќе постоечка протеинурија, покачување на уреа во крвта, покачување на нивото на креатинин во крвта	Нарушувања на мокрењето, ноктурија, често мокрење	Гликозурија, интерстицијален нефритис, бубрежна дисфункција, бубрежна слабост
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојки			
Често			Импотенција
Помалку често	Минлива еректилна импотенција, намалување на либидото	Импотенција, гинекомастија	
Непознато	Гинекомастија		
Општи нарушувања и реакции на местото на примена			



Многу често		Едем	
Често	Болка во градите, замор	Замор, астенија	
Помалку често	Пирексија	Болка во градите, замор	Треска
Ретко	Астенија		
Непознато			Слабост
Испитувања			
Помалку често		Покачување на телесната тежина, намалување на телесната тежина	

*Во повеќето случаи со холестаза.

**Не-меланома карцином на кожата: Врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, утврдена е асоцијација помеѓу кумулативната доза на хидрохлортиазидот и не-меланома карцином на кожата (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

Пријавувањето на сомнеж за несакани реакции на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Какви било сомнежи за несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Поврзано со рамиприл

Симптомите поврзани со предозирање со АСЕ инхибитори може да вклучуваат изразена периферна вазодилатација (со изразена хипотензија, шок), брадикардија, нарушувања на електролитите и ренална инсуфициенција. Пациентот мора внимателно да се следи, а третманот треба да биде симптоматски и супоративен. Препорачаните мерки на третман вклучуваат примарна детоксификација (испирање на желудникот, примена на адсорбент) и мерки за воспоставување на хемодинамска стабилност, вклучувајќи и администрација на алфа1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активниот метаболит на рамиприл слабо се отстранува со хемодијализа од системската циркулација.

Поврзано со амлодипин

Постојат ограничени искуства со намерно предозирање кај луѓето.

Според достапните податоци, поголемо предозирање може да резултира со прекумерна вазодилатација и можна рефлексна тахикардија. Пријавени се случаи на изразена и веројатно продолжена системска хипотензија до шок, вклучувајќи и шок со смртен исход.

Поврзано со хидрохлортиазид



Кај предиспонираните пациенти (на пр. пациенти со хиперплазија на простата), предозирањето со хидрохлортиазид може да индуцира акуна уринарна ретенција.

Предозирање со хидрохлортиазид е поврзано со деплеција на електролити (хипокалемија, хипохлоремија, хипонатремија) и дехидратација како резултат на прекумерна диуреза. Најчести знаци и симптоми на предозирање се гадење и сомноленција. Хипокалемијата може да резултира со мускулни грчеви и/или нагласени срцеви аритмии поврзани со истовремена употреба на гликозиди на дигиталис или одредени анти-аритмични лекови.

Третман

Третманот е симптоматски или супуративен. Може да се разгледа примарна детоксикација, на пример со адиминистрација на адсорбенти. Во случај на хипотензија, како дополнение на супституцијата на волумен и соли, мора да се земе во предвид и администрација на алфа 1-агонисти (на пример норепинефрин, допамин) или ангиотензин II (ангиотензинамид).

Вазоконстриктор може да биде корисен за враќање на васкуларниот тонус и крвниот притисок во нормала доколку не постои контраиндикација за негова примена. Интравенски администрираниот калциум глуконат може да е корисен при поништување на ефектите од блокадата на калциумовите канали.

Во обид да се елиминира рамиприл или рамиприлат, има ограничено/нема искуство околу ефикасноста на форсираната диуреза, промена на рН на урината, хемофилтрација или дијализа. Доколку сепак се размислува за дијализата или хемофилтрација, треба да се земе во предвид ризикот од анафилактични реакции на мембраната со висок флукс.

Во некои случаи, испирањето на желудникот може да биде корисно. Кај здрави доброволци примената на активниот јаглен до 2 часа по администрацијата на 10 mg амлодипин, ја намалила апсорпцијата на амлодипин.

Бидејќи амлодипинот во голема мера се врзува за протеините во плазмата, не е веројатно дека дијализата би била корисна.

Третманот се состои од обнова на флуидите и електролитниот баланс, корекцијата на хипонатремијата треба да биде постепена.

Треба да се вклучат активни кардиоваскуларни супуративни мерки вклучително и честа контрола на срцевата и респираторната функција, подигнување на екстремитетите и внимателно следење на волуменот на циркуирачки флуиди и волумен на урина.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: ACE инхибитори, други комбинации
АТС ознака: C09BX03.

Рамиприл

Механизам на дејство

Рамиприлат, активниот метаболит на пролекот рамиприл, го инхибира ензимот дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертирачки ензим; киназа II). Во плазмата и ткивото, овој ензим ја катализира конверзијата на ангиотензин I во активната вазоконстрикторна супстанца ангиотензин II, како и



разградувањето на активниот вазодилататор брадикинин. Намаленото создавање на ангиотензин II и инхибицијата на разградувањето на брадикининот доведуваат до вазодилатација.

Бидејќи ангиотензинот II, исто така, го стимулира ослободувањето на алдостеронот, рамиприлатот води кон намалено излучување на алдостерон. Просечниот одговор на монотерапијата со ACE инхибитори бил понизок кај хипертензивни пациенти од црната раса (афро-карипски) (вообичаено хипертензивна популација со ниски нивоа на ренин), отколку кај пациенти од другите раси.

Фармакодинамско дејство

Администрацијата на рамиприл доведува до значителен пад на резистенцијата на периферните артерии. Обично, нема поголеми промени во бубрежниот проток на плазма и брзината на гломеруларна филтрација. Администрацијата на рамиприл кај пациенти со хипертензија доведува до намалување на крвниот притисок во лежечка и стоечка положба без компензациски раст на пулсот.

Кај повеќето пациенти до почетокот на антихипертензивното дејство на еднократна доза доаѓа 1 до 2 часа после перорална употреба. Максималниот ефект на еднократната доза најчесто се постигнува 3 до 6 часа после перорална администрација. Антихипертензивен ефект на еднократна доза обично трае 24 часа.

Максималниот антихипертензивен ефект на продолжениот третман со рамиприл се случува по 3 до 4 недели. Се покажало дека антихипертензивниот ефект за време на долготрајна терапија трае 2 години.

Нагло прекинување на третманот со рамиприл не предизвикува брз и прекумерен повторен пораст на крвниот притисок.

Клиничка ефикасност и безбедност

Две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитувале примената на комбинација на ACE инхибитори со блокатор на ангиотензин II рецепторот.

ONTARGET била студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни и цереброваскуларни болести или дијабетес тип 2 со докази за оштетување на целните органи. VA NEPHRON-D била студија кај пациенти со дијабетес тип 2 и дијабетска нефропатија.

Тие студии не покажале никаков значаен поволен ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните исходи и смртност, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалемија, акутна повреда на бубрезите и/или хипотензија, во споредба со монотерапија. Поради нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за други ACE инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторот.

Според тоа, ACE инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторот, не смеат да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) била студија наменета за тестирање на бенефитот од додавање на алискирен на стандардната терапија со ACE инхибитори или блокатори на ангиотензин II рецепторот кај пациенти со дијабетес тип 2 и



хронични бубрежни заболувања, кардиоваскуларни болести, или и двете. Студијата била предвременно прекината заради зголемен ризик од несакани исходи. Кардиоваскуларната смрт и мозочен удар биле бројно почести во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо, а сериозни несакани настани од значење (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо.

Амлодипин

Амлодипинот е инхибитор на инфлуксот на калциумовите јони од дихидропиридинската група (бавен блокатор на калциумови канали или антагонист на калциумови јони), кој го инхибира трансмембранскиот инфлукс на калциумови јони во срцевиот и мазните мускули на крвните садови.

Механизмот на антихипертензивното дејство на амлодипинот е предизвикан од директното дејство на опуштање на мазните мускули на крвните садови. Точниот механизам на кој амлодипинот ја ублажува ангина не е целосно утврден, но амлодипин го намалува вкупното исхемиско оптеретување на следните два начина:

- 1) Амлодипинот ги дилатира периферните артериоли и на тој начин го намалува вкупниот периферен отпор (после оптеретување), против што се бори срцето. Бидејќи пулсот останува стабилен, тоа растеретување на срцето ја намалува потрошувачката на миокардијална енергија и потребата за кислород.
- 2) Механизмот на дејство на амлодипинот, исто така, веројатно вклучува дилатација на главните коронарни артерии и коронарните артериоли и во нормалните и во исхемичните региони. Оваа дилатација ја зголемува испораката на кислород во миокардот кај пациенти со спазам на коронарна артерија (Принцматалова или варијантна ангина).

Кај пациенти со хипертензија, употребата на лекот еднаш дневно обезбедува клинички значајно намалување на крвниот притисок и во лежечка и во седечка положба во период од 24 часа. Поради бавното појавување на дејството, амлодипинот не предизвикува акутна хипотензија.

Кај пациенти со ангина, администрацијата на амлодипин еднаш дневно го зголемува вкупното време на вежбање, времето до започнувањето на ангина како и времето до 1 mm депресија на ST сегментот, како и намалување на двете, зачестеноста на ангина нападите и вкупната употреба на глицерил тринитрат таблети.

Амлодипинот не е поврзан со метаболички нарушувања или промени во нивоата на липидите во плазмата и е погоден за употреба кај пациенти со астма, дијабетес и гихт.

Хидрохлоротиазид

Механизам на дејство

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмот на антихипертензивно дејство на тиазидните диуретици не е целосно познат. Тој ја инхибира реапсорпцијата на натриум и хлориди во дисталните тубули што доведува до екскреција на околу 15% од натриумот и хлоридите од гломеруларниот



филтрат. Зголемената бубрежна екскреција на овие јони е придружена со зголемен волумен на урина (поради осмотско врзување на вода). Екскрецијата на калиум и магнезиум е зголемена, екскрецијата на урична киселина е намалена. Високи дози на хидрохлоротиазид може да ја зголемат екскрецијата на бикарбонат поради инхибиција на карбоанхидратазата, што резултира со алкална рН на урината. Ацидозата или алкалозата немаат значајни ефекти врз салуретичните и диуретичните ефекти на хидрохлоротиазидот. Брзината на гломеруларна филтрација минимално се намалува на почетокот на терапијата. За време на долготрајната терапија со хидрохлоротиазид, се намалува екскрецијата на калциум во бубрезите. Овој механизам може да резултира со хиперкалцемија.

Можни механизми на антихипертензивно дејство на хидрохлоротиазидот може да бидат: модифицираната рамнотежа на натриумот, намалувањето на екстрацелуларната вода и волуменот на плазмата, промена на реналниот васкуларен отпор, како и намален одговор на норепинефрин и ангиотензин II. Исто така, се смета дека постои веројатност за намалување на отпорот на периферните крвни садови, веројатно поради намалување на концентрацијата на натриум во сидовите на крвните садови што резултира во намалена чувствителност на крвните садови кон норепинефрин

Фармакодинамско дејство

Со употреба на хидрохлоротиазид, почетокот на диурезата се јавува за 2 часа, а максималниот ефект се постигнува за околу 4 часа, додека дејството трае приближно од 6 до 12 часа.

Почетокот на антихипертензивниот ефект се јавува по 3-4 дена и може да трае до една недела по прекинувањето на терапијата. За време на хронична администрација, антихипертензивниот ефект на хидрохлоротиазид кај повеќето пациенти зависи од дозата, при дози од 12,5 mg/ден до 50-75 mg/ден.

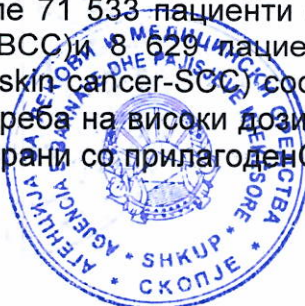
Ефектот на намалување на крвниот притисок е придружен со мало зголемување на филтрационата фракција, бубрежна васкуларна резистенција и активноста на плазматскиот ренин.

Надминувајќи одредена доза, терапевтскиот ефект на тиазидните диуретици останува непроменет, додека несаканите настани продолжуваат да се зголемуваат: во случај на неефикасност, не е корисно и честопати лошо се толерира зголемувањето на дозата над препорачаната доза. (видете го делот 4.2).

Кај пациенти со нефроген дијабетес инсипидус, хидрохлоротиазидот го намалува волуменот на урина и ја зголемува осмоларноста на урината.

Хидрохлоротиазидот не е ефикасен кај пациенти со хронично бубрежно оштетување (клиренс на креатинин <30 ml/мин и/или серумски креатинин повисок од од 1,8 mg/100 ml).

Не-меланома карцином на кожа: Врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, утврдена е асоцијација помеѓу кумулативната доза на хидрохлортиазидот и не-меланома карциномот на кожата. Една студија вклучила популација која ја сочинувале 71 533 пациенти со базален клеточен карцином (анг. basal-cell skin cancer-BCC) и 8 629 пациенти со карцином на сквамозните клетки (анг. squamous-cell skin cancer-SCC) соодветно на 1 430 833 и 172 462 популациони контроли. Употреба на високи дози на хидрохлортиазид (> 50 000 mg кумулативно), биле асоцирани со прилагоден OR 1,29(95% CI: 1,23-



1,35) за BCC и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) за SCC. Опсервирана е јасна поврзаност помеѓу кумулативна доза и двата видови на не-меланома карцином на кожа, BCC и SCC. Друга студија покажала можна поврзаност помеѓу карциномот на усните (SCC) и изложеноста на хидрохлортиазид: 633 случаи на карцином на усните соодветни на 63 067 популациони контроли, користејќи стратегија за земање примероци базирана на ризик. Демонстрирана е врска помеѓу кумулативната доза-одговор со прилагоден OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) кој се зголемува на OR3,9 (3,0-4,9) при употреба на високи дози (~ 25,000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за највисоката кумулативна доза (~ 100,000 mg) (видете го делот 4.4).

Педијатриска популација (6 години и постари)

Европската агенција за лекови издаде продукт-специфичен вејвер за Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлортиазид во сите подгрупи на педијатриски популација за третман на хипертензија, врз основа на тоа дека специфичниот лек не поседува значителна терапевтска корист во однос на постоечкиот третман кај педијатриските пациенти (видете го делот 4.2 за информации за педијатриска популација).

5.2 Фармакокинетика

Рамиприл

Апсорпција

По перорална администрација, рамиприлот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт: максималните плазматски концентрации на рамиприл се постигнуваат во рок од еден час. Според мерењата во урината, апсорпцијата изнесува најмалку 56% и не е значително под влијание на присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт. Биорасположивоста на активниот метаболит рамиприлат по перорална администрација на 2,5 mg и 5 mg рамиприл изнесува 45%.

Максималните плазматски концентрации на рамиприлат, единствениот активен метаболит на рамиприл се постигнуваат 2-4 часа по администрацијата на рамиприл. Состојба на стабилна рамнотежа на концентрација на рамиприлат во плазмата придозирање еднаш на ден со вообичаените дози на рамиприл се постигнува за околу четвртиот ден од третманот.

Дистрибуција

Врзувањето на рамиприлот за серумските протеини изнесува околу 73%, а за рамиприлатот околу 56%.

Биотрансформација

Рамиприлот речиси целосно се метаболизира во рамиприлат и во дикетопиперазин естер, дикетопиперазинска киселина, како и во глукуронид на рамиприл и рамиприлат.

Елиминација

Екскрецијата на метаболитите е примарно ренална.

Плазматските концентрации на рамиприлат опаѓаат на полифазен начин. Поради своето потентно, сатурабилно врзување со ACE и бавната дисоцијација



од ензимот, рамиприлатот има продолжена терминална фаза на елиминација при многу ниски плазматски концентрации.

По повторена доза на рамиприл од 5 до 10 mg еднаш на ден, полуживотот на концентрацијата на рамиприлатот изнесува 13-17 часа при што кај администрацијата на пониски дози од 1,25-2,5 mg бил подолг. Оваа разлика е поврзана со сатурабилниот капацитет на ензимот за врзување на рамиприлат.

Една единечна 10 mg перорална доза на рамиприл дала незначително (не било детектирано) ниво во мајчиното млеко. Сепак, ефектот на повеќе дози не е познат.

Пациенти со бубрежно оштетување (видете го делот 4.2)

Реналната екскреција на рамиприлат е намалена кај пациенти со оштетена ренална функција, а реналниот клиренс на рамиприлат е пропорционално поврзан со креатинин клиренсот. Ова резултира со покачени концентрации на рамиприлат во плазмата, кои се намалуваат побавно отколку кај испитаниците со нормална бубрежна функција.

Пациенти со црнодробно оштетување (видете го делот 4.2)

Кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб, метаболизмот на рамиприл до рамиприлат бил одложен, како резултат на намалената активност на хепаталните естерази, и нивото на рамиприл во плазмата кај овие пациенти било зголемено. Максималните концентрации и на рамиприлат кај овие пациенти, сепак, несеразликуваат од нивните забележани кај испитаниците со нормална функција на црниот дроб.

Амлодипин

Апсорпција, дистрибуција и врзување за плазматски протеини

По перорална администрација на терапевтски дози, амлодипинот добро се апсорбира и постигнува максимални нивоа во крвта за 6-12 часа по администрирање на дозата. Се проценува дека апсолутната биорасположивост изнесува помеѓу 64 и 80%. Волуменот на дистрибуција изнесува приближно 21 l/kg. *In vitro* студиите покажале дека приближно 97,5% од циркулирачкиот амлодипин се врзува за плазматските протеини.

Храната не влијае на биорасположивоста на амлодипинот.

Биотрансформација/елиминација

Терминалниот полуживот на елиминација од плазмата е околу 35-50 часа и е конзистентен при дозирање еднаш на ден. Амлодипин екстензивно се метаболизира во црниот дроб во неактивни деривати, а 10% од непроменетиот амлодипин и 60% од неактивните метаболити се излучуваат преку урина.

Употреба кај пациенти со црнодробно оштетување

Постојат многу ограничени клинички податоци за употреба на амлодипин кај пациенти со нарушувања на црниот дроб. Пациентите со хепатална инсуфициенција имаат намален клиренс на амлодипин, што резултира со подолг полуживот на елиминација и зголемување на AUC за околу 40-60%.

Употреба кај повозрасна популација



Времето на постигнување на максимални концентрации на амлодипин во плазмата кај повозрасни и помлади пациенти е слично. Клиренсот на амлодипин кај повозрасни пациенти покажува тренд на намалување што резултира со зголемување на површината под крива (AUC) и продолжување на полуживотот на елиминација. Зголемување на AUC и продолжување на полуживотот на елиминација кај оваа група на возрасни пациенти со конгестивна срцева слабост било очекувано.

Хидрохлортиазид

Апсорпција

Апсорпцијата на хидрохлортиазид по перорална доза е брза (t_{max} околу 2 часа). Зголемувањето на просечните вредности на AUC е линеарно и дозно пропорционално во терапевтски обрег.

Ефектот на храната врз апсорпцијата на хидрохлортиазидот има мало клиничко значење. По перорална администрација, апсолутната биорасположивост на хидрохлортиазид изнесува 70%.

Кај пациенти со конгестивна срцева слабост, апсорпцијата на хидрохлортиазид е нарушена.

Континуираната администрација не го менува метаболизмот на хидрохлортиазид. По 3 месечен третман со дневна доза од 50 mg хидрохлортиазид, апсорпцијата, елиминацијата или екскрецијата се слични на оние забележани при краткотраен третман.

Дистрибуција

Хидрохлортиазидот се акумулира во еритроцитите, достигнувајќи ја својата максимална концентрација 4 часа по пероралната администрација. По 10 часа, концентрацијата во еритроцитите е приближно 3 пати поголема во однос на концентрацијата во плазмата. Пријавено е дека врзувањето со плазма протеините изнесува околу 40-70%, а привидниот волумен на дистрибуција се проценува на 4-8 L/kg.

Полуживотот е значително варијабилен од испитаник до испитаник: изнесува помеѓу 6 и 25 часа.

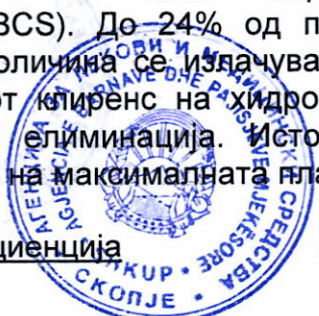
Биотрансформација

Хидрохлортиазидот е подложен на занемарлив хепатален метаболизам и не е докажано дека индуцира или инхибира некои од CYP450 изоензимите.

Елиминација

Хидрохлортиазидот се елиминира од плазмата главно како непроменет лек со полуживот од околу 6-15 часа во терминалната елиминациона фаза. За 72 часа, 60 до 80% од единечна перорална доза се екскретира во урината, 95% како непроменета и 4% како хидролизат 2-амино-4-хлоро-*m*-бензенедисулфонамид (ABCS). До 24% од пероралната доза се наоѓа во фецесот и занемарлива количина се излачува во жолчката. При бубрежна и срцева слабост, реналниот клиренс на хидрохлортиазидот е редуциран, и зголемен полуживотот на елиминација. Исто е и кај постарите лица, со понатамошно зголемување на максималната плазматска концентрација.

Кардиоваскуларна инсуфициенција



6.1 Листа на ексципиенси

Содржина на капсулите

Целулоза, микрокристална
Калциум хидрогенфосфат, безводен
Пченкарен скроб, претходно желатинизиран
Натриум скроб гликолат (тип А)
Натриум стеарилфумарат

Обвивка на капсулите (5mg/5mg/12,5mg)

Железо оксид, црвен (E172)
Железо оксид, црн (E172)
Титан диоксид (E171)
Желатин

Обвивка на капсулите (5mg/5mg/25mg)

Железо оксид, црвен (E172)
Железо оксид, жолт (E172)
Титан диоксид (E171)
Желатин

Обвивка на капсулите (10mg/5mg/25mg)

Железо оксид, црвен (E172)
Железо оксид, жолт (E172)
Титан диоксид (E171)
Желатин

Обвивка на капсулите (10mg/10mg/25mg)

Железо оксид, црвен (E172)
Железо оксид, жолт (E172)
Железо оксид, црн (E172)
Титан диоксид (E171)
Желатин

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

6.5 Природа и содржина на пакување

Картонска кутија со 30 тврди капсули во блистер пакување.



6.6 Посебни мерки за претпазливост при ракување и отстранување

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со националните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2021 година

