

## **ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ**

### **1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

ПИРАМИЛ X таблети 2,5 mg/12,5 mg

ПИРАМИЛ X таблети 5 mg/25 mg

### **2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

1 таблета содржи 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

1 таблета содржи 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

За неактивни состојки, видете дел 6.1.

### **3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Таблети

Пирамил X таблети 2,5 mg/12,5 mg:

Бели, издолжени, плоснати таблети со фацета и разделна црта на двете страни. На едната страна е втиснат знакот 'R 15'.

Пирамил X таблети 5 mg/25 mg:

Бели, издолжени, плоснати таблети со фацета и разделна црта на двете страни. На едната страна е втиснат знакот 'R 30'.

### **4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

#### **4.1. Терапевтски индикации**

Третман на хипертензија.

Фиксната комбинација рамиприл/хидрохлоротиазид е индицирана кај пациенти кај кои крвниот притисок не е соодветно контролиран со монотерапија со рамиприл или со хидрохлоротиазид.

#### **4.2 Дозирање и начин на употреба**

Перорална употреба.



Пирамил X таблетите треба да се земаат како поединечна дневна доза, во исто време од денот обично наутро. Пирамил X таблетите можат да се земат пред, со или после јадење. Храната не влијае врз биорасположливоста на лекот (видете дел 5.2).

Пирамил X таблетите треба да се проголтаат со доволна количина на течност. Таблетите не смее да се џвакаат или дробат.

#### Возрасни:

Кај секој пациент дозата треба индивидуално да се прилагоди според профилот на пациентот (видете дел 4.4) и неговиот крвен притисок. Терапија со фиксната комбинација рамиприл и хидрохлоротиазид обично се препорачува по претходно титрирање на дозата со една од двете компоненти на лекот.

Терапијата со Пирамил X треба да се започне со најниската доза. Доколку е потребно, дозата може да се зголемува постепено со цел да се постигне соодветна контрола на крвниот притисок. Максимални дозволени дневни дози се 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

#### **Посебни популации**

##### Пациенти кои се на терапија со диуретици

При примена на Пирамил X кај пациенти кои истовремено се на терапија со диуретици потребна е претпазливост заради можниот ризик од појава на хипотензија на почетокот од третманот. Пред почеток на терапијата со Пирамил X дозата на диуретикот треба да се намали или терапијата со диуретици да се прекине. Доколку не е можно прекинување на терапијата, се препорачува третманот да се започне со најниската доза на рамиприл (1.25 mg дневно), како монотерапија. Префрлањето на фиксна комбинација треба да се изврши со почетна дневна доза не поголема од 2.5 mg рамиприл/12.5 mg хидрохлоротиазид.

##### Пациенти со ренално оштетување:

Пирамил X е контраиндициран за употреба кај пациенти со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин <30 ml/мин) заради хидрохлоротиазидот кој е составен дел од лекот (видете дел 4.3).

Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите може да е потребно да се примени пониска доза на Пирамил X. Кај пациенти со клиренс на креатинин помеѓу 30-60 ml/мин може да се дава само најниската дозна комбинација на рамиприл и хидрохлоротиазид по претходна употреба на рамиприл како монотерапија. Максимална дозволена дневна доза е 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

### Пациенти со хепатално оштетување

Кај пациентите со слабо до умерено хепатално оштетување третманот со Пирамил Х може да се почне само под строг медицински надзор, а максимална дозволена дневна доза е 2.5 mg рамиприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

Пирамил Х е контраиндициран за употреба кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете дел 4.3).

### Постари пациенти

Заради поголемиот ризик од појава на несакани дејства кај оваа група на пациенти третманот со Пирамил Х треба да се почне со пониски дози и по претходно постепено внимателно прилагодување на дозата. Ова посебно се однесува на многу стари и изнемоштени пациенти.

### Педијатриски пациенти:

Во одсуство на податоци за безбедност и ефикасност, лекот не се препорачува кај деца и адолесценти под 18 години.

## **4.3 Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на активната супстанција или било кој друг АКЕ инхибитор, хидрохлоротиазид, други тиазидни диуретици, сулфонамиди, или било која од помошните состојки на лекот наведени во делот 6.1;
- Историја на ангиоедем (наследен, идиопатски или претходна појава на ангиоедем асоциран со примена на терапија со АКЕ инхибитор или AIIRAs);
- Екстракорпорални третмани при кои доаѓа до контакт на крвта со негативно наелектризирани површини (видете дел 4.5);
- Сигнификантна билатерална стеноза на реналната артерија или унилатерална стеноза на реналната артерија кај пациенти со еден функционален бубрег;
- Бременост и доење (видете дел 4.4 и 4.6);
- Тешко нарушување на бубрежната функција (клиренс на креатинин < 30 ml/min кај пациенти кои не се на дијализа);
- Клинички сигнификантно нарушување на електролитниот статус кое може да се влоши после третманот со Пирамил Х (видете дел 4.4);
- Тешко нарушување на хепаталната функција, хепатална енцефалопатија.





- Истовремена употреба на АКЕ инхибитори вклучувајќи го и рамиприл хидрохлоротиазид со лекови кои содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално оштетување ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (видете дел 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот**

##### Посебни популации

##### Бременост

АКЕ инхибитори како рамиприл или ангиотензин II рецептрони антагонисти (AIIIRAs) не треба да се користат за време на бременост. Освен ако ваквата терапија не се смета за есенцијална, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативна терапија со безбеден профил за користење за време на бременост. Штом бременост ќе биде утврдена, терапијата со АКЕ инхибитори или AIIIRAs треба веднаш да се прекине и доколку е соодветно да се започне со алтернативна терапија (видете дел 4.3 и 4.6)

##### Пациенти со посебен ризик од хипотензија

##### *Пациенти со силно активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем*

Кај пациентите со силно активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем постои ризик да дојде до изразен, акутен пад на крвниот притисок и влошување на реналната функција, како резултат на инхибицијата на АКЕ посебно ако АКЕ инхибиторот или конкомитантната терапија со диуретици се аплицира за прв пат или при првото зголемување на дозата.

Сигнификантно активирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот е очекувано да настане кај следните пациенти, поради што е неопходен медицински надзор, вклучувајќи и мониторирање на крвниот притисок:

- пациенти со тешка хипертензија;
- пациенти со декомпензирана конгестивна срцева слабост;
- пациенти со хемодинамски релевантно нарушување на протокот на крв низ левиот вентрикул (на пример стеноза на аортната или митралната валвула);
- пациенти со унилатерална стеноза на реналната артерија со втор функционирачки бубрег;
- пациенти кај кои има или може да се развие деплеција на течност или електролити (вклучително пациенти кои се на терапија со диуретици);
- пациенти со хепатална цироза и/или асцитес;

- пациенти на кои треба да им се изврши поголема хируршка интервенција или кои се под анестетици кои предизвикуваат хипотензија.

Пред почеток со терапијата се препорачува да се превземат мерки за корегирање на дехидратацијата, хиповолемијата или деплецијата на електролити (кај пациентите со срцева слабост овие корекции треба внимателно да се изведат по претходна проценка на користа во однос на ризикот од хиперволемија).

*Пациенти кај кои во случај на акутна хипотензија може да се јави срцева или церебрална исхемија*

При почеток на терапијата потребен е посебен медицински надзор на пациентот.

#### Примарен хипералдостеронизам

Комбинираната таблета (рамиприл+хидрохлоротиазид) не е терапија од избор за примарен хипералдостеронизам.

При употреба на рамиприл+хидрохлоротиазид кај пациенти со примарен хипералдостеронизам, плазматското ниво на калиум треба внимателно да се следи.

#### Постари пациенти

Видете дел 4.2.

#### Пациенти со хепатална болест

Кај пациентите со постоечка хепатална болест, електролитниот дисбаланс кој се јавува при терапијата со диуретици (вклучително хидрохлоротиазид) може да предизвика појава на хепатална енцефалопатија.

#### Хируршка интервенција

Доколку е можно, се препорачува терапијата со АКЕ инхибитори како што е рамиприл да се прекине еден ден пред хируршката интервенција.

#### Следење на бубрежната функција

Треба да се процени функцијата на бубрезите пред, и за време на третманот и да се прилагоди дозата особено во првите недели од третманот. Посебно внимателно надгледување е неопходно кај пациентите со нарушена бубрежна функција (видете дел 4.2). Постои ризик од влошување на бубрежната функција, особено кај пациенти со конгестивна срцева слабост или после ренална трансплантација, или реноваскуларни болести, вклучувајќи и пациенти со хемодинамски релевантна унилатерална ренална артериска стеноза.





### Ренално нарушување

Кај пациенти со бубрежни заболувања, тиазидите можат да преципитираат појава на уремија. Кај пациентите со нарушена ренална функција, можат да се јават кумулативни дејства од лековите. Ако се развие прогресивна бубрежна инсуфициенција, карактеризирана преку зголемување на не-протеинскиот азот, неопходно е да се направи внимателна проценка на терапијата и да се размисли за прекин на употребата на диуретиците (видете дел 4.3).

### Електролитен дисбаланс

Како и кај секој пациент кој се лекува со диуретици, се препорачува периодична проверка на електролитите во серумот во редовни временски интервали.

Тиазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, можат да предизвикаат нарушување во електролитната рамнотежа (хипокалемија, хипонатремија и хипохлоремична алкалоза).

Иако при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалемија, истовремената употреба на рамиприл може да ја намали хипокалемијата индуцирана од диуретикот. Најголема веројатност за да се појави хипокалемија постои кај пациенти со цироза на хепар, пациенти кои имале нагла диуреза, пациенти кои несоодветно внесуваат електролити перорално и кај пациенти кои истовремено примаат кортикостероиди или АСТН (види дел 4.5).

Првото мерење на плазматската концентрација на калиум треба да се направи за време на првата недела од почетокот на терапијата со овој лек. Доколку се регистрира ниско ниво на калиум, состојбата треба да се корегира.

Може да се јави и дилуциона хипонатриемија. Редукцијата на нивото на натриум на почетокот може да е асимптоматска и заради тоа неопходно е редовно да се прави анализа на плазматското ниво на натриум. Овие испитувања треба почесто да се прават кај постари и циротични пациенти. Тијазидите ја зголемуваат уринарната елиминација на магнезиум што може да резултира со хипомагнезијемија.

### Електролитен мониторинг: хиперкалиемија

Покачувања на серумскиот калиум биле забележани кај некои пациенти третирани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и Пирамил Х. Пациентите со ризик за развој на хиперкалиемија ги вклучуваат оние со бубрежна инсуфициенција, возраст (>70 години), неконтролиран дијабетес мелитус, или оние кои употребуваат истовремено калиумови соли, диуретици кои го штедат калиумот, калиум додатоци или надоместоци на соли кои содржат калиум, или оние пациенти кои земаат други лекови поврзани со зголемувањата на серумскиот калиум или состојби како што се дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза. Доколку

истовремена употреба на горе-наведените агенсии се смета за неопходна, се препорачува редовно следење на серумскиот калиум (видете дел 4.5 ).

#### Електролитен мониторинг: хипонатремија

Кај некои пациенти третирани со рамиприл бил забележан синдром на несоодветно лачење на антидиуретски хормон (SIADH), проследен со хипонатремија. Се препорачува редовно следење на серумските вредности на натриум, посебно кај постари пациенти и пациенти со ризик од појава на хипонатремија.

#### Хепатална енцефалопатија

Кај пациентите со постоечка хепатална болест, електролитниот дисбаланс кој се јавува при терапијата со диуретици (вклучително хидрохлоротиазид) може да резултира со појава на хепатална енцефалопатија.

Во случај на хепатална енцефалопатија, третманот со овој лек треба веднаш да се прекине.

#### Хиперкалциемија

Хидрохлоротиазид ја стимулира реналната реапсорпција на калциум и може да предизвика хиперкалциемија. Оваа појава може да интерферира со наодот на тестот за проверка на паратиреоидната функција.

#### Ангиоедем

Регистрирана е појава на ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го рамиприл (видете дел 4.8). Овој ризик е зголемен кај пациенти кои примаат конкоминантна терапија со mTOR (mamalian target of rapamycin) инхибитори (пр. темсиролимус, еверолимус, сиролиумус), рацекадотрил или видаглиптин.

Во случај на ангиоедем третманот со Пирамил Х мора да се прекине и да се примени ургентна медицинска помош. Пациентот треба да се надгледува 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 АКЕ инхибитори, вклучувајќи го Пирамил Х (видете дел 4.8). Кај овие пациенти е присутна абдоминална болка (со или без гадење или повраќање), а симптомите исчезнале после прекин на третманот со АКЕ инхибиторот.

#### Анафилкатични реакции за време на десензитизација

Веројатноста и сериозноста на анафилактичните и анафилактоидните реакции на отров од инсекти, и други алергени се зголемени со примена на АКЕ инхибитори. Пред десензитизација треба да се земе предвид привремен прекин на терапијата со Пирамил Х.





### Неутропенија / Агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза и депресија на коскената срцевина биле ретко забележани кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори. Се советува периодична проверка на бројот на белите крвни клетки, за да се овозможи детекција на можна леукопенија.

Се препорачува овие тестови почесто да се прават во почетокот на третманот и кај пациенти со нарушена ренална функција, кај оние со конкомитантна колагена болест (на пр. лупус еритематозис или склеродерма), како и сите пациенти кои се на терапија со други лекови кои може да предизвикаат промени во крвната слика (видете ги деловите 4.5 и 4.8).

### Акутна миопија и глауком со затворен агол

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, кој може да предизвика идиосинкротични реакции, како акутна минлива миопија и акутен глауком со затворен агол. 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. Не-третиралиот глауком со мртов агол може да доведе до трајно губење на видот. Основниот третман е да се прекине со хидрохлоротиазид што е можно побрзо, а доколку интраокуларниот притисок останува неконтролиран треба да се земе предвид брз медицински или хируршки третман. Фактори на ризик за развој на акутен глауком со затворен агол може да бидат историја на алергија на сулфонамиди или пеницилини.

### Етнички разлики

АКЕ инхибиторите предизвикуваат повисок степен на ангиоедем кај пациенти од црната раса, одколку кај пациенти кои не припаѓаат на црната раса.

Како и останатите АКЕ инхибитори, рамиприл може да биде помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај пациенти од црната раса, одколку кај пациенти кои не припаѓаат на црната раса, веројатно поради повисокото влијание на состојби на низок-ренин кај црната хипертензивна популација.

### Спортисти

Хидрохлоротиазидот кој е присутен во Пирамил Х може да даде позитивен резултат при анализите на анти-допинг тестови.

### Метаболни и ендокринолошки ефекти

Терапијата со тиазиди може да ја наруши глукозната толеранција. Понекогаш може да биде неопходно да се прилагоди дозата на оралните хипогликемици вклучувајќи го и инсулинот. Латентниот дијабет може да стане манифестен за време на лекувањето со тиазиди.



Зголемувањето на вредностите на холестеролот и на триглицеридите било поврзано со терапија со тиазидни диуретици. Кај некои пациенти лекувани со тиазидни диуретици може да се јави хиперурикемија или да се развие манифестен гихт.

#### Кашлица

Регистрирани се случаи на кашлица кај пациентите кои се лекуваат со АКЕ инхибитори. Карактеристично е тоа што кашлицата е непродуктивна, перзистентна и прекинува по прекин на терапијата. Кашлицата предизвикана од АКЕ инхибитор треба да се разгледува како дел од диференцијалната дијагноза на кашлица.

#### Двојно блокирање на ренин-ангиотензин системот ( RAAS)

Постојат податоци дека истовремена употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептор и алискирен го зголемува ризикот за хипотензија, хиперкалиемија и намалена ренална функција (вклучувајќи акутно оштетување на бубрезите). Поради ова, ваквата терапија не се препорачува (видете дел 4.5 и 5.1). Доколку оваа терапија е апсолутно неопходна, потребен е надзор од специјалист и често мониторирање на функцијата на бубрезите, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептор не треба да се користат заедно кај пациенти со дијабетска нефропатија.

#### Останато

Хиперсензитивни реакции можат да се јават кај пациенти со или без анамнеза на алергиска или бронхијална астма. Била регистрирана можност за влошување на состојбата или активирање на системски лупус еритематозус.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Клиничките истражувања покажале дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори со други лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин системот или алискирен е поврзана со зголемена инциденца од хипотензија, хиперкалиемија и промени во бубрежната функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција), во споредба со моно терапија (видете дел 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Контраиндицирани комбинации

Екстракорпорални третмани при кои крвта доаѓа во контакт со негативно наелектризирани површини како дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок проток (пр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини со мала густина со декстран сулфат, заради зголемениот ризик од тешки анафилактоидни реакции (видете дел 4.3). Во случаи кога ваквата терапија е неопходна, треба да се користи друг тип на дијализна мембрана или друга класа на антихипертензивни агенци.



### Претпазливост при употреба

Соли на калиум, хепарин, диуретици кои го штедат калиумот и други активни супстанции кои го зголемуваат нивото на калиум (вклучувајќи антагонисти на ангиотензин II, триметоприм, такролимус, циклоспорин): заради можната појава на хиперкалиемија, потребно е внимателно мониторирање на нивото на калиум.

Антихипертензивни лекови (диуретици) и други супстанции го намалуваат крвниот притисок (нитрати, трициклични антидепресиви, анестетици, алокохол, баклофен, алфузосин, доксazosин, празосин, тамсулозин, теразосин): може да го потенцираат ризикот од хипотензија (видете дел 4.2 за диуретици).

Триметоприм и фиксни дозни комбинации со сулфаметоксазол (ко-тримоксазол): зголемена инциденца од хиперкалиемија била забележана кај пациенти кои користат АКЕ инхибитори и триметоприм и кај фиксни дозни комбинации со сулфаметоксазол (ко-тримоксазол).

mTOR инхибитори или вилдаглиптин: зголемен ризик од ангиоедем кај пациенти кои примаат конкоминантна терапија како mTOR инхибитори (пр. темсиrolимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Потребна е претпазливост при започнување на терапијата (видете дел 4.4).

Вазопресорни симпатомиметици и други супстанции (епинефрин) кои може да го намалат антихипертензивниот ефект на рамиприл: се препорачува следење на крвниот притисок. Ефектот на вазопресорните симпатомиметици може да биде намален од хидрохлоротиазид.

Алопуринол, имуносупресивни лекови, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други лекови кои може да влијаат врз крвната слика: зголемен ризик од хематолошки ефекти (видете дел 4.4).

Литиумови соли: екскрецијата на литиум може да биде редуцирана под дејство на АКЕ инхибиторите и да се зголеми токсичноста на литиумот. Неопходно е следење на нивоата на литиум. Истовремената употреба на тиазидни диуретици може да го зголеми ризикот од токсични дејства на литиумот и да ја потенцира веќе претходно зголемената токсичност на литиумот администриран заедно со АКЕ инхибитори. Не се препорачува истовремена употреба на рамиприл и хидрохлоротиазид со литиум.



Антидијабетични лекови (вклучувајќи го и инсулиноот): може да се појават хипогликемични реакции. Хидрохлоротиазид може да го намали дејството на антидијабетичните лекови. Се препорачува следење на нивоата на гликоза во крвта, особено во почетокот на третманот.

Нестероидни анти-инфламаторни лекови (NSAIDs) вклучувајќи и ацетилсалицилна киселина: се очекува да го намалат антихипертензивното дејство на Пирамил Х. Истовремениот третман со NSAIDs и АКЕ инхибиторите има адитивен ефект врз зголемувањето на серумскиот калиум што може да резултира со влошување на бубрежната функција.

Орални антикоагуланти: антикоагулантниот ефект може да се намали при истовремена терапија со хидрохлоротиазид.

Кортикостероиди, АСТН, Амфотерицин Б, карбенексолон, големи количини на ликориза (корен од *Glycyrrhiza glabra*,) лаксативи, (при долготрајна употреба) и други калиурични или лекови кои ги намалуваат плазматските нивоа на калиум: зголемен ризик од појава на хипокалиемија.

Препарати на дигиталис, активни супстанции кои го продолжуваат QT интервалот и антиаритмици: во присуство на електролитен дисбаланс (хипокалиемија, хипомагнезијемија), проаритмичната токсичност на овие групи на лекови може да е зголемена или да дојде до намалување на нивниот антиаритмичен ефект.

Метилдопа: можна е појава на хемолиза.

Холестирамин и други ентерално администрирани средства за размена на јони: намалена апсорпција на хидрохлоротиазид. Сулфонамидните диуретици треба да се примаат најмалку 1 час пред или 4-6 часа после земањето на овие лекови.

Мускулни релаксанти на база на кураре: можно интензивирање и пролонгација на релаксантниот ефект врз мускулите.

Соли на калциум и медицински производи кои го зголемуваат плазматскиот калциум: при истовремена апликација со хидрохлоротиазид може да се јави пораст на серумската концентрација на калциум заради што се препорачува внимателно следење на серумското ниво на калциум.

Карбамазепин: ризик од хипонатријемија заради адитивниот ефект со хидрохлоротиазид.

Контрастни средства кои содржат јод: појавата на дехидратација за време на третманот со диуретици (вклучувајќи го и хидрохлоротиазид) го зголемува ризикот од акутно ренално затајување. Ова посебно се однесува



при истовремена употреба на поголеми дози на јодните контрастни средства.

Пеницилин: хидрохлоротиазид се излачува во дисталните тубули и ја намалува екскрецијата на пеницилин.

Кинин: хидрохлоротиазидот ја намалува екскрецијата на кинин.

Хепарин: можно е покачување на серумските нивоа на калиум.

Рацекадотрил: при истовремена употреба на АКЕ инхибитори и NEP (неприлизин) инхибитори, пр. рацекадотрил, пријавен е зголемен ризик за појава на ангиоедем (видете дел 4.4.)

#### **4.6 Бременост и доење**

##### Бременост

Пирамил Х е контраиндициран за време на бременост (видете дел 4.3).

Епидемиолошките податоци во однос на ризикот од тератогеност после употреба на АКЕ инхибитори за време на првиот триместар од бременоста не се конечни, но мал ризик не може да биде исклучен. Освен ако континуираната терапија со АКЕ инхибитор не се смета за есенцијална, пациентите кои планираат бременост треба да бидат префрлени на алтернативна антихипертензивна терапија со безбеден профил за употреба за време на бременост. Штом бременост ќе биде утврдена, терапијата со АКЕ инхибитор треба веднаш да се прекине и доколку е соодветно да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека терапија со АКЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRA) за време на вториот и третиот триместар од бременоста предизвикуваат фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидрамнион, деформитети на черепот) и неонатална токсичност (неонатално бубрежно оштетување, хипотензија, хиперкалемија) (видете дел 5.3). Доколку дошло до изложеност на АКЕ инхибитори во вториот триместар од бременоста, се препорачува проверка на реналната функција и черепот со ултразвук. Новороденчиња чии мајки користеле АКЕ инхибитор треба да бидат следени за појава на хипотензија, олигурија и хиперкалемија (видете дел 4.3 и 4.4).

Продолжено изложување на хидрохлоротиазид за време на третото тромесечје од бременоста, може да предизвика фето-плацентарна исхемија и ризик од заостанување во растот. Ретко, регистрирани се случаи на хипогликемија и тромбоцитопенија кај новороденчиња чии мајки примале хидрохлоротиазид кратко време пред терминот за породување.



Хидрохлоротиазидот можат да го редуцира плазматскиот волумен како и утерусно/плацентарната перфузија.

#### Доење

Пирамил Х е контраиндициран за време на доење (видете дел 4.3).

И рамиприл и хидрохлоротиазид се екскретираат во мајчиното млеко, до таа мерка што се можни последици на доенчето и при терапевтски дози.

#### Рамиприл

Во отсуство на податоци за примената на рамиприл за време на доење употребата на рамиприл не се препорачува и пациентките кои планираат да дојат треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со подобро утврден безбедносен профил. Ова посебно се однесува при доење на новородено или недоносено доенче.

#### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазидот се екскретира преку мајчиното млеко. Употребата на тиазиди за време на доење била поврзана со нарушување на лактогенезата (намалување па дури и прекин во создавањето на млеко). Постои можност од појава на хиперсензитивни реакции кон лекови кои се деривати на сулфонамид, хипокалемија и нуклеарен иктерус. Поради потенцијалот за сериозни несакани дејства кај доенчињата, предизвикани и од двете активни компоненти треба да се донесе одлука дали да се продолжи со лактацијата или да се прекине со терапијата, земајќи ја во предвид важноста од терапијата за мајката.

### **4.7 Ефекти врз способноста за возење или ракување со машини**

Некои од несаканите дејства на лекот (пр. симптоми на намален крвен притисок како вртоглавица) може да ја намалат способноста на пациентот да се концентрира и да реагира, што може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се особено значајни (пр. возење возила и управување со машини).

Овие несакани дејства најчесто се јавуваат на почеток од третманот или при префрлање од друга терапија. По апликација на првата доза од лекот или при зголемување на дозата, неколку саати не се препорачува возење и управување со машини.



#### 4.8 Несакани дејства

##### Преглед на безбедносниот профл

Безбедносниот профил на рамиприл + хидрохлоротиазид опфаќа несакани дејства кои се јавуваат како резултат на хипотензијата и/или деплецијата на течност заради зголемената диуреза. Активната супстанција рамиприл може да предизвика перзистентна сува кашлица додека пак хидрохлоротиазидот може да доведе до влошување на метаболизмот на гликозата, липидите и уричната киселина. Двете активни супстанции од комбинираната таблета имаат инверзен ефект врз плазматскиот калиум. Тешки несакани дејства се: ангиоедем или анафилактични реакции, ренално или хепатално оштетување, панкреатитис, тешки кожни реакции и неутропенија/агранулоцитоза.

##### Табеларен приказ на несакани дејства

Фреквенцијата на појавување на несаканите дејства е дефинирана со следната конвенција:

- Многу чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Помалку чести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ )
- Ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ )
- Многу ретки ( $< 1/10,000$ )
- Непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци).

Во рамките на секоја група со различна фреквенција несаканите дејства се дадени по редослед на опаѓање на нивната сериозност.

|                                                          | Чести<br>( $> 1/100$ ,<br>$< 1/10$ ) | Помалку<br>чести<br>( $> 1/1000$ ,<br>$< 1/100$ )                                                                                  | Ретки<br>( $> 1/10000$ ,<br>$< 1/1000$ ) | Многу<br>ретки<br>( $< 1/10000$<br>) | Непозната<br>фреквенција                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушувања<br/>на крвта и<br/>лимфниот<br/>систем</b> |                                      | Намален број<br>на бели и<br>црвени крвни<br>клетки,<br>намален<br>хемоглобин,<br>хемолитична<br>анемија,<br>тромбоцитопе<br>нија. |                                          |                                      | Супресија на<br>коскената срцевина,<br>неутропенија<br>вклучувајќи<br>агранулоцитоза,<br>панцитопенија,<br>еозинофилија,<br>хемоконцентрација<br>заради деплеција на<br>течност. |
| <b>Нарушувања<br/>на</b>                                 |                                      |                                                                                                                                    |                                          |                                      | Анафилактични или<br>анафилактоидни                                                                                                                                              |



|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                           |  |                                                      |                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| имунолошки<br>от систем                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                           |  |                                                      | реакции кон<br>рамиприл или<br>анафилактични<br>реакции кон<br>хидрохлоротиазид,<br>зголемени<br>антинуклеарни<br>антитела.                                                            |
| Метаболни и<br>нутритивни<br>нарушувања | Несоодветна<br>контрола на<br>дијабетес<br>мелитус,<br>намалена<br>гликозна<br>толеранција,<br>зголемено<br>ниво на<br>гликоза во<br>крвта,<br>зголемено<br>ниво на<br>урична<br>киселина во<br>крвта,<br>влошување<br>на гихт,<br>зголемен<br>холестерол<br>и/или<br>триглицериди<br>во крвта од<br>хидрохлортиа<br>зидот. | Анорексија,<br>намален<br>апетит.<br><br>Намалено<br>ниво на<br>калиум, жед<br>од<br>хидрохлортиа<br>зидот.               |  | Зголемено<br>ниво на<br>калиум од<br>рамиприло<br>т. | Намалено ниво на<br>натриум во крвта<br><br>Гликозурија,<br>метаболичка алкалоза,<br>хипохлоремија,<br>хипомагнезијемија,<br>хиперкалциемија,<br>дехидратација од<br>хидрохлортиазида. |
| Психијатрис<br>ки<br>нарушувања         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Депресивно<br>расположение<br>, апатија,<br>анксиозност,<br>нервоза,<br>нарушено<br>спиење<br>вклучувајќи<br>сомноленција |  |                                                      | Конфузија, немир,<br>намалена<br>концентрација.                                                                                                                                        |
| Нарушувања<br>на нервниот<br>систем     | Вртоглавица,<br>главоболка,                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Вертиго,<br>парестезија,<br>тремор,<br>нарушена<br>рамнотежа,<br>чувство на<br>печење,                                    |  |                                                      | Церебрална исхемија<br>вклучувајќи<br>исхемичен мозочен<br>удар и транзиторен<br>исхемичен напад,<br>нарушени<br>психомоторни                                                          |



|                                                                                  |                                                               |                                                                                                                                   |  |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  |                                                               | дисгеузија,<br>агеузија.                                                                                                          |  |                                                                                                                  | способности,<br>паросмија                                                                                                                                                           |
| <b>Нарушувања<br/>на очите</b>                                                   |                                                               | Визуелни<br>нарушувања<br>вклучително<br>заматен вид,<br>конјунктивити<br>с.                                                      |  |                                                                                                                  | Ксантопсија,<br>намалено солзење од<br>хидрохлоротиазидот,<br>акутен глауком со<br>затворен агол од<br>хидрохлоротиазидот                                                           |
| <b>Нарушувања<br/>на увото и<br/>вестибуларн<br/>иот систем</b>                  |                                                               | Тинитус                                                                                                                           |  |                                                                                                                  | Нарушен слух                                                                                                                                                                        |
| <b>Срцеви<br/>нарушувања</b>                                                     |                                                               | Миокардијалн<br>а исхемија<br>вклучувајќи<br>ангина<br>пекторис,<br>тахикардија,<br>аритмија,<br>палпитации,<br>периферен<br>едем |  |                                                                                                                  | Миокардијален<br>инфаркт                                                                                                                                                            |
| <b>Васкуларни<br/>нарушувања</b>                                                 |                                                               | Хипотензија,<br>ортостаска<br>хипотензија,<br>синкопа,<br>напливи на<br>топлотни<br>бранови                                       |  |                                                                                                                  | Тромбоза заради<br>деплецијата на<br>течност, васкуларна<br>стеноза,<br>хипоперфузија,<br>Raynaud-ов феномен,<br>васкулитис                                                         |
| <b>Респираторн<br/>и,<br/>медијастина<br/>лни и<br/>торакални<br/>нарушувања</b> | Не-<br>продуктивна<br>надразнителн<br>а кашлица,<br>бронхитис | Синуситис,<br>диспнеа,<br>назална<br>конгестија                                                                                   |  |                                                                                                                  | Бронхоспазам<br>вклучувајќи<br>влошување на астма,<br>алергичен<br>алвеолитис, не-<br>кардиоген<br>пулмонарен едем од<br>хидрохлоротиазидот                                         |
| <b>Гастроинтес<br/>тинални<br/>нарушувања</b>                                    |                                                               | Гастроинтес<br>инална<br>инфламација,<br>нарушено<br>варење на<br>храната,<br>абдоминален<br>дискомфорт,<br>диспепсија,           |  | Повраќање<br>,афтозен<br>стоматитис<br>, глоситис,<br>дијареја,<br>горна<br>абдоминал<br>на болка,<br>сува уста. | Панкреатитис<br>(пријавени се многу<br>ретки случаи со<br>фатален исход при<br>апликација на АКЕ<br>инхибитори),<br>покачени нивоа на<br>панкреасни ензими,<br>ангиоедем на тенкото |



|                                                            |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            |  | гастритис,<br>гадење,<br>констипација.<br><br>Гингивитис од<br>хидрохлороти<br>азидот.                                                                                                                                                                                                              |  |  | црево,<br><br>Сијалоаденитис од<br>хидрохлоротиазидот.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Хепатобилиј<br/>арни<br/>нарушувања</b>                 |  | Холестатски<br>или<br>цитолитичен<br>хепатитис<br>(исклучително<br>ретко со<br>фатален<br>исход),<br>зголемени<br>хепатални<br>ензими и/или<br>конјугиран<br>билирубин.<br><br>Калкулозен<br>холециститис<br>од<br>хидрохлороти<br>азидот.                                                          |  |  | Акутна хепатална<br>инсуфициенција,<br>холестатска жолтица,<br>хепатоцелуларни<br>оштетувања.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Нарушувања<br/>на кожата и<br/>подкожното<br/>ткиво</b> |  | Ангиедем<br>(во многу<br>ретки случаи<br>последовател<br>ната<br>опструкција<br>на дишните<br>патишта<br>поради<br>ангиедемот<br>може да има<br>фатален<br>исход),<br>псоријазифор<br>мен<br>дерматитис,<br>хиперхидроза,<br>кожен осип,<br>посебно<br>макулопапуло<br>зен, пруритус,<br>алопеција. |  |  | Токсична<br>епидермална<br>некролиза, Stevens-<br>Johnson-ов синдром,<br>мултиформен<br>еритем, пемфигус,<br>влошување на<br>псоријазата,<br>ексфолијативен<br>дерматитис,<br>фотосензитивни<br>реакции, онихолиза,<br>пемфигоид или<br>лихеноиден егзантем<br>или енантем,<br>уртикарија.<br><br>Системски<br>еритоматоиден лупус<br>од<br>хидрохлоротиазидот. |
| <b>Мускулоскел</b>                                         |  | Мијалгија                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



|                                                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                              |  |  |                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>етни<br/>нарушувања<br/>и<br/>нарушувања<br/>на сврзното<br/>ткиво</b>             |                      |                                                                                                                                                                                                              |  |  | Артралгија, мускулни<br>спазми,<br><br>Мускулна слабост,<br>мускулоскелетна<br>вкочанетост, тетанија<br>од<br>хидрохлоротиазидот    |
| <b>Нарушувања<br/>на бубрезите<br/>и<br/>уринарниот<br/>систем</b>                    |                      | Ренално<br>оштетување<br>вклучувајќи<br>акутно<br>ренално<br>затајување,<br>зголемена<br>екскреција на<br>урина,<br>зголемено<br>ниво на уреа<br>во крвта,<br>зголемено<br>ниво на<br>креатинин во<br>крвта. |  |  | Влошување на<br>состојбата при веќе<br>присутната<br>протеинурија.<br><br>Интерстицијален<br>нефритис поради<br>хидрохлоротиазидот. |
| <b>Нарушувања<br/>на<br/>репродуктив<br/>ниот систем<br/>и дојките</b>                |                      | Транзиторна<br>еректилна<br>импотенција                                                                                                                                                                      |  |  | Намалено либидо,<br>гинекомастија                                                                                                   |
| <b>Општи<br/>нарушувања<br/>(како и<br/>состојби на<br/>местото на<br/>апликација</b> | Слабост,<br>астенија | Градна болка,<br>пирексија                                                                                                                                                                                   |  |  |                                                                                                                                     |
| <b>Ендокрини<br/>нарушувања</b>                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                              |  |  | Синдом на<br>несоодветно лачење<br>на антидиуретски<br>хормон (СИАДХ).                                                              |



### **Пријавување на несаканите дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. 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/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

## **4.9 Предозирање**

### **Симптоми**

Симптоми на предозирање со АКЕ инхибитори се: изразена периферна вазодилатација (со изразена хипотензија, шокова состојба), брадикардија, електролитен дисбаланс, ренална инсуфициенција, срцеви аритмии, нарушена свесност вклучувајќи кома, церебрални конвулзии, парези и паралитичен илеус.

Кај предиспонираните пациенти (на пр. пациенти со хиперплазија на простата) предозирањето со хидрохлоротиазид може да доведе до акутна ретенција на урината.

### **Третман**

Пациентите треба внимателно да се следат и доколку има потреба треба да се примени симптоматска и супортивна терапија. Предложени терапевтски мерки се: примарна детоксификација (гастрична лаважа, администрација на адсорбенти) и мерки за подобрување на хемодинамската стабилност, вклучувајќи апликација на алфа 1 адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат (активниот метаболит на рамиприл) слабо се отстранува од циркулацијата со помош на хемодијализа.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевтска група: АКЕ инхибитори и диуретици  
АТС код: C09BA05.



## Механизам на дејство

### Рамиприл

Рамиприлат, активниот метаболит на рамиприл, го инхибира ензимот дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: Ангиотензин-конвертирачки ензим, кининаза II). Овој ензим ја катализира конверзијата на ангиотензин I во активен вазоконстриктор ангиотензин II во плазмата и ткивата исто како и разградувањето на активниот вазодилататор брадикинин. Редуцираното создавање на ангиотензин II и инхибицијата на разградувањето на брадикинин доведува до вазодилатација.

Бидејќи ангиотензин II, исто така, го стимулира ослободувањето на алдостерон, рамиприлат предизвикува намалување во ослободувањето на алдостерон. Просечната реакција на монотерапија со АКЕ инхибитор е пониска кај хипертензивни пациенти од црната раса (Афро-Карипски), отколку кај пациенти кои не припаѓаат на црната раса.

### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмот на антихипертензивното дејство на тиазидните диуретици не е целосно разјаснет. Тој ја инхибира реапсорпцијата на натриум и хлор во дисталните тубули. Зголемената бубрежна екскреција на овие јони е придружена со зголемена бубрежна екскреција на урина (поради осмотското врзување на вода). Екскрецијата на калиум и магнезиум се зголемува додека екскрецијата на урична киселина се намалува. Веројатниот механизам на антихипертензивното дејство може да биде следниот: промена во електролитниот баланс натриумот, намалување на екстрацелуларната течност и плазматскиот волумен, промена на реналниот васкуларен отпор или намален одговор на норепинефрин и ангиотензин II.

## Фармакодинамски карактеристики

### Рамиприл

Употребата на рамиприл предизвикува значително намалување на периферниот артериски отпор. Обично, не се јавуваат значителни промени во бубрежниот плазматски проток и брзината на гломеруларна филтрација. Администрација на рамиприл таблети кај хипертензивни пациенти резултира со намалување на крвниот притисок и во стоечка и во легната позиција без компензаторно зголемување на пулсот. Кај повеќето пациенти антихипертензивното дејство е очигледно во тек на 1 до 2 часа после перорална администрација на поединечна доза. Максималното дејство се забележува после 3 до 6 часа од земањето.



Антихипертензивното дејство после поединечна доза обично се одржува најмалку 24 часа. За време на континуирана терапија со рамиприл, максималното антихипертензивно дејство обично се постигнува во тек на 3 до 4 недели. Потврдено е дека антихипертензивното дејство се одржува во текот на долготраен третман за време од 2 години. Наглото прекинување на рамиприл не предизвикува брзо и прекумерно повторно зголемување на крвниот притисок.

#### Хидрохлоротиазид

Кај хидрохлоротиазидот екскрецијата на електролити и вода започнува приближно 2 часа после администрацијата, максималното дејство се постигнува после 3 до 6 часа и истото се одржува 6 до 12 часа. Антихипертензивните ефекти се воочливи после 3 до 4 дена од започнување на терапијата, а дејството се одржува и до 1 недела после прекинување на третманот.

Дејството на намалување на крвниот притисок е придружено со мало зголемување на брзината на гломеруларна филтрација, реналниот васкуларен отпор и плазматската активност на ренинот.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

##### Конкомитантна администрација на рамиприл-хидрохлоротиазид

Во клиничките истражувања, комбинацијата на двата лека довела до поголемо снижување на крвниот притисок, одколку кај секој лек даден посебно. Веројатно преку блокирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, истовремена администрација на рамиприл со хидрохлоротиазид тежнее кон надоместување на губитокот на калиум поврзан со овие диуретици. Комбинацијата на АКЕ инхибитори со тијазидни диуретици има синергистички ефект и го намалува ризикот од појава на хипокалемија предизвикана од монотерапија со диуретик.

##### Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Истовремено користење на АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор било испитувано во две големи рандомизирани и контролирани студии - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или пациенти со дијабетес мелитус тип 2 пропратен со оштетување на некој орган.

VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетска нефропатија.





Овие студии не покажале сигнификантна корист на реналниот или кардиоваскуларниот исход и морталитетот, додека пак во споредба со монотерапија забележан е зголемен ризик за хиперкалемија, хипотензија и акутно оштетување на бубрезите. Поради сличните фармакодинамски карактеристики ови резултати важат и кај другите АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори.

Според ова, комбинацијата на АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор не треба да се користи кај пациенти со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана да го тестира бенефитот од додавање на алискирен на стандарданата терапија со АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецептор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, хронична бубрежна болест, кардиоваскуларна болест или и двете. Студијата била рано прекината поради ризикот од несакани ефекти. Кардиоваскуларна смрт и удар биле пофреквентни кај групата која примала алискирен во споредба со групата која примала плацебо. Исто така сериозни несакани ефекти (хиперкалемија, хипотензија, ренална дисфункција) биле пофреквентни кај групата која примала алискирен.

## **5.2 Фармакокинетски својства**

### Фармакокинетика и метаболизам

#### Рамиприл

##### Апсорпција

После орална администрација, рамиприл брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт максимална концентрација во плазмата се постигнува по околу 1 час. Степенот на ресорпција изнесува најмалку 56% одредено според уринарната елиминација на лекот и врз него не влијае присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт. По перорална апликација на дози од 2.5mg и 5mg Пирамил, биорасположивоста на активниот метаболит рамиприлат изнесува 45%. Максимална плазматска концентрација на рамиприлат (единствениот активен метаболит на рамиприл) се постигнува 2-4 часа по апликација на лекот. При секојдневна апликација на вообичаените дози од рамиприл стабилна плазматска концентрација на рамиприлат се постигнува на четвртиот ден од третманот.

##### Дистрибуција

Околу 73% од рамиприл и 56% од рамиприлат се наоѓаат врзани за протеините од плазмата.

### Метаболизам

Рамиприл скоро целосно се метаболизира до рамиприлат и до дикетопиперазински естер, дикетопиперазинска киселина и глукурониди на рамиприл и рамиприлат.

### Елиминација

Метаболитите на лекот примарно се елиминираат преку урината. Плазматската концентрација на рамиприл се намалува полифазно. Заради потентното сатурабилно врзување за АКЕ и бавната дисоцијација од ензимот, регистрирана е пролонгирана терминална фаза на елиминација при постоење на многу ниски концентрации на рамиприлат во плазмата. При примена на мултипли дози на рамиприл, со дозирање еднаш на ден, ефективниот полу-живот на рамиприлат беше 13-17 часа (по апликација на доза од 5-10mg) и подолг (по апликација на пониски дози од 1.25-2.5mg). Оваа разлика се должи на сатурабилноста на капацитетот на ензимот АКЕ да го врзува рамиприлатот. Пероралната апликација на единечна доза рамиприл не резултира со присуство на рамиприл и негови метаболити во мајчиното млеко: не е познат ефектот од апликација на мултипли дози од лекот.

### Други специјални популации

#### Пациенти со ренално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите е регистрирана намалена ренална елиминација на рамиприлат бидејќи реналниот клиренс на рамиприлат е пропорционален со клиренсот на креатинин. Ова резултира со зголемена концентрација на рамиприл во плазмата која опаѓа побавно споредено со пациентите со нормална ренална функција.

#### Пациенти со хепатално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб метаболизмот на рамиприл и рамиприлат е намален заради намалената активност на хепаталните естерази. Кај овие пациенти регистрирана е зголемена концентрација на рамиприл во плазмата. Максималната плазматска концентрација на рамиприлат која е регистрирана кај овие пациенти не се разликува од Стах кај пациенти со нормална хепатална функција.

### Хидрохлоротиазид

#### Апсорпција

После перорална администрација, приближно 70% од хидрохлоротиазидот се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Максималната плазматска концентрација се постигнува помеѓу 1.5 до 5 часа.





#### Дистрибуција

Приближно 40% од хидрохлоротиазидот е врзан за плазматските протеини.

#### Метаболизам

Хидрохлоротиазид подлежи на незначаен метаболизам во црниот дроб.

#### Елиминација

Хидрохлоротиазид скоро комплетно (повеќе од 95%) се екскретира како непроменета супстанција преку бубрезите. После перорална администрација на поединечна доза, 50% до 70% се екскретира во тек на 24 часа. Полуживотот на елиминација е во опсегот од 5 до 6 часа.

#### Други специјални популации

##### Пациенти со ренално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациенти со ренално оштетување, екскрецијата преку бубрезите е намалена, а реналниот клиренс на хидрохлоротиазид е пропорционален со клиренсот на креатинин. Ова доведува до зголемена плазма концентрација на хидрохлоротиазид, која се намалува многу бавно споредено со пациенти со нормална бубрежна функција.

##### Пациенти со хепатално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациенти со цироза на хепар не биле забележани релевантни промени во фармакокинетиката на хидрохлоротиазид. Не постојат истражувања на фармакокинетиката на хидрохлоротиазид кај пациенти со срцева инсуфициенција.

#### Рамиприл и хидрохлоротиазид

Истовремената администрација на рамиприл и хидрохлоротиазид не влијае врз биорасположивоста на поединечните компоненти. Фиксната комбинација може да се смета за биоеквивалентна со соодветната слободна комбинација.

### **5.3 Предклинички податоци за сигурноста**

Кај глувци и стаорци комбинацијата на рамиприл и хидрохлоротиазид дадени до 10.000 mg/kg не покажале акутна токсична активност. Студиите со повторена дозна администрација кај стаорци и мајмуни, покажале само нарушување на електролитниот баланс.

Не биле спроведени студии за мутагеност и карциногеност за фиксната дозна комбинација, бидејќи студиите кај индивидуалните компоненти не покажале ризик.

Студиите за репродуктивност кај стаорци и зајаци покажале дека комбинацијата е повеќе токсична одколку кај индивидуалните компоненти, но ниедна од студиите не покажала тератоген ефект од комбинацијата.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Хипромелоза  
Микрокристална целулоза  
Прежелатинозен пченкарен скроб  
Натриум хидроген карбонат  
Натриум стеарил фумарат

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не е применливо

### **6.3 Рок на употреба**

2 години.

### **6.4 Начин на чување**

Да се чува на температура до 25°C.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца.

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Кутија со 28 таблети (блистер 4x7)

### **6.6 Посебни мерки за отстранување (диспозиција)**

Секој неупотребен производ или отпаден материјал од лекот треба да се уништи во согласност со локалните законски прописи.

Без специјални барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

ЛЕК Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33., Скопје, Македонија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

ПИРАМИЛ X 2,5 mg/12,5 mg: 11-1870/11

ПИРАМИЛ X 5 mg/25 mg: 11-10699/2





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

24.04.2007 година; 18.12.2017 година

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**  
Декември 2018 година