

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg tablete
Ampril HD 5 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg tablete
Svaka tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ampril HD 5 mg/25 mg tablete
Svaka tableta sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 61,28 mg laktoze i 0,84-0,96 mg natrija.

Ampril HD 5 mg/25 mg tablete
Jedna tableta sadrži 122,56 mg laktoze i 1,68-1,92 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg tablete su bijele do gotovo bijele, dimenzije 4,0 x 8,0 mm, neobložene, plosnate tablete u obliku kapsule s urezom s jedne strane i označene brojkom 12,5. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Ampril HD 5 mg/25 mg tablete su bijele do gotovo bijele, dimenzije 5,0 x 10,0 mm, neobložene, plosnate tablete u obliku kapsule, s urezom s jedne strane i na bočnim ploham, označene brojkom 25. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija indicirana je za bolesnike kojima se krvni tlak ne može primjereno kontrolirati uzimanjem samo ramiprila ili samo hidroklorotiazida.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se uzimati Ampril HL i Ampril HD jednom dnevno, u isto vrijeme dana, obično ujutro. Ampril HL i Ampril HD se mogu uzeti prije, za vrijeme ili nakon obroka, budući da unos hrane ne utječe na njegovu bioraspodjivu (vidjeti dio 5.2.).

HALMED
27 - 11 - 2024
ODOBRENO

Ampril HL i Ampril HD treba progutati s tekućinom. Tablete se ne smiju žvakati ili drobiti.

Odrasli

Dozu treba odrediti individualno prema profilu bolesnika (vidjeti dio 4.4.) i kontroli krvnog tlaka. Primjena fiksne kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida obično se preporučuje nakon titriranja doze s jednom od individualnih komponenti.

Primjenu Amprila HL i Amprila HD treba započeti s najmanjom dostupnom dozom. Ako je neophodno, doza se može progresivno povećati do postizanja ciljanog krvnog tlaka. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 10 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Posebne populacije

Bolesnici liječeni diureticima

U bolesnika koji se istodobno liječe diureticima preporučuje se oprez, s obzirom da se nakon početka liječenja može javiti hipotenzija. Prije početka liječenja Amprilom HL i Amprilom HD treba razmotriti smanjenje doze diuretika ili prekid liječenja diureticima.

Ako prekid liječenja nije moguć, preporučuje se da se liječenje započne s najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) u slobodnoj kombinaciji. Nakon toga, preporučuje se promjena na inicijalnu dnevnu dozu ne veću od 2,5 mg ramiprila/12,5 mg hidroklorotiazida.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Ampril HL i Ampril HD su kontraindicirani u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega zbog hidroklorotiazida (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno smanjiti dozu Amprila HL i Amprila HD. Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 60 ml/min smiju se liječiti samo s najnižim dozama fiksne kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida nakon monoterapije ramiprilom. Najviša dopuštena dnevna doza iznosi 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, liječenje Amprilom HL i Amprilom HD može se započeti samo uz strogi medicinski nadzor, a najviše dopuštene dnevne doze iznose 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ampril HL i Ampril HD su kontraindicirani u bolesnika s teško narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3.).

Stariji bolesnici

Početna doza treba biti niža, a naknadna titracija doze treba biti postupnija zbog veće vjerojatnosti razvoja nuspojava, posebno u vrlo starih i slabih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Amprila HL i Amprila HD u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili na bilo koji drugi ACE inhibitor, hidroklorotiazid, druge tiazidske diuretike, sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnom primjenom ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II).
- Izvantjelesni postupci koji dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti

H A L M E D
27 - 11 - 2024
ODOBRENO

- dio 4.5.).
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu.
 - Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4 i 4.6.).
 - Dojenje (vidjeti dio 4.6.).
 - Teško oštećenje funkcije bubrega s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min u bolesnika koji nisu na dijalizi.
 - Klinički značajni poremećaji elektrolita koji se mogu pogoršati nakon uzimanja Amprila HL i Amprila HD (vidjeti dio 4.4.).
 - Teško oštećenje funkcije jetre
 - Hepatička encefalopatija.
 - Istodobna primjena Amprila HL i Amprila HD s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
 - Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Amprilom HL i Amprilom HD ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne populacije

- Trudnoća

Tijekom trudnoće ne bi trebalo započinjati terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril, niti antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA). Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni profil sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je prikladno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

- Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije

Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sustavom

U bolesnika sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sustavom postoji rizik od akutnog izraženog pada krvnog tlaka i poremećaja funkcije bubrega zbog ACE inhibicije, posebno pri prvoj primjeni ACE inhibitora ili istodobnoj primjeni diuretika ili pri prvom povišenju doze. Značajnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sustava, prilikom čega je potreban medicinski nadzor uključujući kontrolu krvnog tlaka, treba očekivati na primjer:

- u bolesnika s teškom hipertenzijom,
- u bolesnika s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca,
- u bolesnika s hemodinamički značajnim poremećajima protoka krvi kroz lijevu klijetku ili prilikom ulaska i izlaska (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zalistka),
- u bolesnika s unilateralnom stenozom bubrežne arterije u drugom funkcionalnom bubregu,
- u bolesnika u kojih postoji ili se može pojaviti nedostatak tekućine ili soli (uključujući bolesnike liječene diureticima),
- u bolesnika s cirozom jetre i/ili ascitesom,
- u bolesnika koji su podvrgnuti većem operativnom zahvatu ili tijekom anestezije s lijekovima koji uzrokuju hipotenziju.

Općenito se preporučuje popraviti dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije početka liječenja (u bolesnika sa srčanim zatajenjem, međutim, takve korektivne akcije moraju se pažljivo odvagati u odnosu na opasnosti od volumnog preopterećenja).

Bolesnici s rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

- *Primarni hiperaldosteronizam*

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida ne predstavlja terapiju izbora za liječenje primarnog hiperaldosteronizma. Ako se ramipril i hidroklorotiazid koriste u bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom, potrebno je pozorno praćenje razine kalija u plazmi.

- *Stariji bolesnici*

Vidjeti dio 4.2.

- *Bolesnici s bolešću jetre*

Poremećaji elektrolita zbog terapije diureticima, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre.

Kirurški zahvat

Preporučuje se liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, prekinuti ako je moguće jedan prije operacije.

Kontrola bubrežne funkcije

Funkciju bubrega treba procijeniti prije i tijekom liječenja te treba prilagoditi dozu posebno u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo potrebno je pratiti bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebno u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega ili s renovaskularnom bolešću uključujući bolesnike s hemodinamički relevantnom unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s bolešću bubrega, tiazidi mogu ubrzati razvoj uremije. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega mogu se razviti kumulativni učinci djelatne tvari. Ako progresivno oštećenje bubrega postane evidentno, na što ukazuje povećanje razine neproteinskog dušika, potrebno je pažljivo ponovno procijeniti terapiju, uzimajući u obzir ukidanje terapije diureticima (vidjeti dio 4.3.).

Poremećaj elektrolita

Kao u svih bolesnika koji se liječe diureticima, potrebna je povremena provjera serumskih elektrolita u odgovarajućim intervalima. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj tekućine ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipokloremijska alkalozia). Iako se hipokalijemija može razviti tijekom primjene tiazidskih diuretika, istodobna terapija s ramiprilom može smanjiti diureticima uzrokovanu hipokalijemiju. Rizik od hipokalijemije je najveći u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s ubrzanom diurezom, u bolesnika koji ne primaju odgovarajuće količine elektrolita te u bolesnika koji istodobno primaju terapiju kortikosteroidima ili ACTH (vidjeti dio 4.5). Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba provesti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja. Ako se otkrije niska razina kalija, potrebno je izvršiti korekciju. Može se javiti dilucijska hiponatrijemija. Smanjenje razine natrija može u početku biti asimptomatsko te je stoga neophodna redovita provjera. Provjeru treba češće provoditi u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom jetre. Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezija, što može rezultirati hipomagnezijemijom.

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je opažena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Ampril HL i Ampril HD. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, može doći do hiperkalijemije u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, bolesnika u dobi > od 70 godina, bolesnika s nekontroliranim dijabetesom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), kalij štedeće diuretike, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi ili u bolesnika koji se nalaze u stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) i kasnija hiponatrijemija opaženi su u nekih bolesnika liječenih ramiprilom. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu u starijih osoba i ostalih bolesnika s rizikom od hiponatrijemije.

Hepatička encefalopatija

Poremećaji elektrolita uzrokovani diuretskom terapijom, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre. U slučaju hepatičke encefalopatije treba odmah prekinuti terapiju.

Hiperkalcijemija

Hidroklorotiazid stimulira reapsorpciju kalcija u bubrežima i može uzrokovati hiperkalcijemiju. To može interferirati s testovima za funkciju paratiroidne žlijezde.

Preosjetljivost/Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor (vidjeti dio 4.5.).

U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti primjena Amprila HL i Amprila HD. Što prije treba započeti hitno liječenje. Bolesnika treba nadzirati barem 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Ampril HL i Ampril HD (vidjeti dio 4.8.). Ovi bolesnici imali su bolove u trbuhu (s ili bez mučnine ili povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid liječenja Amprilom HL i Amprilom HD prije desenzibilizacije.

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija i agranulocitoza, a također je zabilježena i depresija koštane srži. Preporučuje se kontrola broja bijelih krvnih stanica kako bi se na vrijeme otkrila moguća leukopenija. Češća kontrola se preporučuje na početku liječenja te u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, u bolesnika koji istodobno imaju kolagenu bolest (npr. lupus erythematosus ili sklerodermija) te u onih bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu utjecati na promjenu krvne slike (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid uzimanja hidroklorotiazida što je brže moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje u

slučaju da intraokularni tlak ostaje nekontroliran. Rizični čimbenici za razvoj glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

Etničke razlike

ACE-inhibitori češće dovode do angioedema u bolesnika crne rase nego u osoba ostalih rasa. Poput drugih ACE-inhibitora, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju arterijskog tlaka u bolesnika crne rase nego u osoba drugih rasa, i to vjerojatno zbog prevladavanja niske količine renina u crnih hipertenzivnih bolesnika.

Sportaši

Hidroklorotiazid može uzrokovati pozitivan rezultat na anti-doping testiranju.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze. U bolesnika s dijabetesom može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova. Latentni dijabetes može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Diuretska terapija tiazidima povezana je s povećanjem razine kolesterola i triglicerida. U nekih bolesnika koji primaju terapiju tiazidima može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički evidentnog gihta.

Kašalj

Tijekom uzimanja ACE-inhibitora zabilježen je kašalj. On je neproduktivan, uporan i prestaje poslije prekida liječenja. Kašalj izazvan ACE-inhibitorom treba imati na umu pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

Ostalo

Reakcije osjetljivosti se mogu javiti u bolesnika s ili bez alergije ili bronhijalne astme u povijesti bolesti. Zabilježena je mogućnost pogoršanja ili aktivacije sistemskog lupusa erythematosusa.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8.).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijekova Ampril HL i Ampril HD i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Kontraindicirane kombinacije

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija, kontraindicirani su izvantjelesni postupci liječenja, tijekom kojih krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su hemodijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. Poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom (vidjeti dio 4.3.). Ako je takvo liječenje potrebno, treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijalizatorske membrane ili druge vrste antihipertenzivnog lijeka.

Mjere opreza pri uporabi

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij:

ako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin: tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin: tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje snižavaju krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): može se očekivati pojačani rizik od hipotenzije (za diuretike vidjeti dio 4.2.).

Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak

ramiprila: preporučuje se kontrola krvnog tlaka. Nadalje, učinak vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidroklorotiazidom.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostale tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku: povećana vjerojatnost pojave hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4.).

Litijeve soli: ACE inhibitori mogu uzrokovati smanjeno izlučivanje litija te može doći do povećanja toksičnosti litija. Razina litija se mora pratiti. Istodobna primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik toksičnosti litija i dodatno povisiti već povećani rizik toksičnosti litija uzrokovanu primjenom ACE inhibitora. Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida s litijem se stoga ne preporučuje.

Antidijabetici uključujući inzulin: mogu se javiti hipoglikemijske reakcije. Hidroklorotiazid može smanjiti učinak antidijabetika. Stoga se preporučuje česta kontrola glukoze u krvi u početnoj fazi istodobne primjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina: može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog učinka Amprila HL i Amprila HD. Nadalje, istodobno liječenje ACE inhibitorima i NSAIL može dovesti do povećanog rizika narušavanja funkcije bubrega i do porasta kalijemije.

Oralni antikoagulasi: antikoagulantni učinak može biti smanjen prilikom istodobne primjene hidroklorotiazida.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine sladića, laksativi (u slučaju dogotrajne primjene) i druge kaliuretske tvari ili tvari koje smanjuju razinu kalija u plazmi: povećani rizik od nastanka hipokalijemije.

Preparati digitalisa, djelatne tvari za koje se zna da produljuju QT interval i antiaritmici: moguća pojačana proaritmijaska toksičnost ili smanjeni antiaritmijski učinak u slučaju poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija).

Metildopa: moguća hemoliza.

Kolestiramin ili drugi enteralno primijenjeni ionski izmjenjivači: smanjena apsorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidski diuretici trebaju se uzimati najmanje jedan sat prije ili 4-6 sati nakon tih lijekova.

Mišićni relaksansi tipa kurare: moguć pojačani i produljeni učinak mišićnih relaksansa.

Soli kalcija i lijekovi koji povećavaju razinu kalcija u plazmi: može se očekivati porast koncentracije serumskog kalcija u slučaju istodobne primjene s hidroklorotiazidom te je stoga potrebno pažljivo praćenje serumskog kalcija.

Karbamazepin: rizik od hiponatrijemije zbog aditivnog učinka s hidroklorotiazidom.

Kontrastna sredstva koja sadržavaju jod: u slučaju dehidracije izazvane diureticima, uključujući hidroklorotiazid, postoji povećani rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno prilikom primjene viših doza kontrastnog sredstva koje sadrži jod.

Penicilin: hidroklorotiazid se izlučuje u distalnim tubulima i smanjuje izlučivanje penicilina.

Kinin: hidroklorotiazid smanjuje izlučivanje kinina.

Racekadotril, mTOR inhibitori i vildagliptin

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ampril HL i Ampril HD se ne preporučuju tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.) te je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik teratogenog učinka ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja nisu dostatni za donošenje zaključaka; ne može se, međutim, isključiti mali porast rizika. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je uputno, započeti s alternativnom terapijom.

Poznato je da izlaganje terapiji ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) tijekom drugog i trećeg tromjesečja uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija). (vidjeti dio 5.3. 'Neklinički podaci o sigurnosti primjene').

Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (također vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)

Hidroklorotiazid može, u slučaju dugotrajnog izlaganja tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, prouzročiti feto-placentalnu ishemiju te postoji rizik od zaostatka u rastu. Osim toga, u slučaju izlaganja lijeku blizu termina poroda, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi. Hidroklorotiazid može uzrokovati smanjenje volumena plazme, kao i uteroplacentalnog protoka krvi.

Dojenje

Primjena ramiprila/hidroklorotiazida je kontraindicirana tijekom dojenja.

Ramipril i hidroklorotiazid se izlučuju u majčino mlijeko, u količinama koje će vjerojatno imati učinka na dojenče, ako su dojiljama propisane terapijske doze ramiprila i hidroklorotiazida. Podaci o upotrebi ramiprila tijekom dojenja su nedostatni te se preporučuje koristiti alternativnu terapiju s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, posebno ako se doji novorođenče ili nedonošče.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Primjena tiazida tijekom dojenja može dovesti do smanjenja ili čak prekida izlučivanja mlijeka. Mogu se javiti preosjetljivost na djelatne tvari derivate sulfonamida, hipokalijemija i kernikterus. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija dojenčadi na obje djelatne tvari, treba donijeti odluku o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja, uzimajući u obzir važnost terapije za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tablete ramiprila i hidroklorotiazida imaju mali do umjereni utjecaj na sposobnost za upravljanje vozilima i strojevima.

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što je omaglica) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja, te stoga predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima i strojevima).

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze ne preporučuje se voziti ili upravljati strojevima tijekom nekoliko sati.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil ramiprila i hidroklorotiazida uključuje nuspojave koje nastaju kao posljedica

H A L M E D
27 - 11 - 2024
ODOBRENO

snižavanja krvnog tlaka i/ili gubitka tekućine zbog pojačane diureze. Djelatna tvar ramipril može uzrokovati dugotrajni suhi kašalj, dok hidroklorotiazid može uzrokovati pogoršanje metabolizma glukoze, lipida i urične kiseline. Dvije djelatne tvari imaju inverzni učinak na razinu kalija u plazmi. Ozbiljne nuspojave uključuju angioedem ili anafilaktičku reakciju, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, jake kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

Tablični prikaz nuspojava

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nije poznato
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>				nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) ¹
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		smanjen broj bijelih i crvenih krvnih stanica, smanjenje koncentracije hemoglobina, hemolitička anemija, smanjen broj trombocita		depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija u kontekstu gubitka tekućine
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije na ramipril ili anafilaktičke reakcije na hidroklorotiazid, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela
<i>Endokrini poremećaji</i>				sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	neodgovarajuća kontrola dijabetesa melitusa, smanjena tolerancija na glukozu, povećana razina glukoze i urične kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećana	anoreksija, smanjeni apetit smanjena razina kalija u krvi, žeđ uzrokovana hidroklorotiazidom	povišena razina kalija u krvi uzrokovana ramiprilom	smanjena razina natrija u krvi, glikozurija, metabolička alkalozia, hipokloremija, hipomagnezijemija, hiperkalcijemija, dehidracija uzrokovana

	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nije poznato
	razina kolesterola i/ili triglicerida uzrokovana hidroklorotiazidom			hidroklorotiazidom
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaj spavanja uključujući somnolenciju		zbunjenost, nemir, poremećaj koncentracije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja, omaglica	vrtoглаvica, parestezija, tremor, poremećaj ravnoteže, osjećaj pečenja, disgeuzija, ageuzija		cerebralna ishemija uključujući ishemijski udar i prolazni ishemijski napadaj, narušene psihomotoričke sposobnosti, parosmija
<i>Poremećaji oka</i>		smetnje vida uključujući zamućen vid, konjunktivitis		ksantopsija, smanjeno suzenje uzrokovano hidroklorotiazidom, efuzija žilnice, sekundarni akutni glaukom uskog kuta i/ili akutna miopija uzrokovani hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		tinitus		oštećenje sluha
<i>Srčani poremećaji</i>		ishemija miokarda uključujući anginu pektoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem		infarkt miokarda
<i>Krvožilni poremećaji</i>		hipotenzija, smanjen ortostatski krvni tlak, sinkopa, crvenilo praćeno osjećajem vrućine		tromboza u kontekstu velikog gubitka tekućine, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov fenomen, vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis	dispneja, sinusitis, nazalna kongestija	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)	bronhospazam uključujući pogoršanu astmu, alergijski alveolitis, nekardiogeni plućni edem uzrokovan hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, bol u želucu, dispepsija, gastritis, mučnina,	povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, proljev, bol u gornjem dijelu	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi povezani s primjenom ACE

HALMED

27 - 11 - 2024

ODOBRENO

	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nije poznato
		konstipacija, gingivitis uzrokovan hidroklorotiazidom	abdomena, suha usta	inhibitora), porast razine enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, sijaladenitis uzrokovan hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom), povišenje jetrenih enzima i/ili konjugiranog bilirubina, kalkulozni kolecistitis uzrokovan hidroklorotiazidom		akutno zatajenje jetre, kolestatska žutica, oštećenje stanica jetre (hepatocelularno oštećenje)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		angioedem: u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih putova uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod; psorijaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebno makulopapularni, pruritus, alopecija		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, reakcija fotoosjetljivosti, oniholiza, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, urtikarija, sistemski lupus eritematosus uzrokovan hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		mijalgija		artralgija, mišićni grčevi, mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost i tetanija uzrokovani hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		narušena funkcija bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano izlučivanje mokraće, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi		pogoršanje postojeće proteinurije, intersticijski nefritis uzrokovan hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		prolazna erektilna impotencija		smanjenje libida, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i</i>	umor, astenija	bol u prsištu, pireksija		

	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nije poznato
<i>reakcije na mjestu primjene</i>				

¹ Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, srčanu aritmiju, gubitak svijesti uključujući komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus.

U predisponiranih bolesnika (npr. s hiperplazijom prostate) predoziranje hidroklorotiazidom može inducirati akutnu retenciju urina.

Liječenje

Bolesnike treba pomno pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) te mjere za vraćanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičnih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila se iz cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, kombinacije, ATK oznaka: C09BA05

Mehanizam djelovanja

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim, kininaza II). U plazmi i tkivu taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu supstanciju angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikina uzrokuju vazodilataciju.

S obzirom da angiotenzin II također stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosječan terapijski odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u bolesnika crne rase s hipertenzijom (afrokaripska skupina - populacija hipertenzivnih bolesnika koja uobičajeno ima nisku koncentraciju renina) nego u bolesnika ostalih rasa.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidskih diuretika nije u potpunosti poznat. Inhibira reapsorpciju natrija i klorida u distalnim tubulima. Pojačano bubrežno izlučivanje tih iona povezano je s povećanim mokrenjem (zbog osmotskog vezanja vode).

Povećano je izlučivanje kalija i magnezija, a smanjeno izlučivanje urične kiseline. Mogući mehanizmi antihipertenzivnog djelovanja hidroklorotiazida mogli bi biti: modificirana ravnoteža natrija, smanjenje izvanstanične tekućine i volumena plazme, promjena u bubrežnom vaskularnom otporu te smanjeni odgovor na noradrenalin i angiotenzin II.

Farmakodinamički učinci

Ramipril

Primjena ramiprila uzrokuje značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Općenito, nema velikih promjena u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom uzrokuje smanjenje krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzacijskog ubrzanja otkucaja srca.

U većine bolesnika početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze postaje očigledan 1 do 2 sata nakon oralne primjene. Vršni učinak jednokratne doze postiže se obično 3 do 6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom uobičajeno se postiže nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da je antihipertenzivni učinak održan tijekom dugotrajnog liječenja u trajanju od 2 godine.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne izaziva brzo i pretjerano povećanje krvnog tlaka (tzv. "rebound" hipertenzija).

Hidroklorotiazid

Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se unutar 2 sata, vršno djelovanje postiže se nakon 4 sata, a djelovanje traje otprilike 6 do 12 sati.

Antihipertenzivni učinak započinje nakon 3 do 4 dana i može trajati do tjedan dana nakon prekida liječenja.

Učinak na snižavanje krvnog tlaka povezan je s blagim povećanjem filtracijske frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida

U kliničkim ispitivanjima primjena ove kombinacije uzrokovala je veće smanjenje krvnog tlaka nego kada je bilo koja od tih tvari primijenjena samostalno. Vjerojatno putem blokade renin-angiotenzin-aldosteron sustava, istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida poništava učinak na gubitak kalija koji je povezan s ovim diureticima. Kombinacija ACE inhibitora s tiazidskim diuretikom ima sinergistički učinak te također smanjuje rizik od hipokalemije koji izazivaju ti diuretici korišteni pojedinačno.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u

H A L M E D

27 - 11 - 2024

O D O B R E N O

bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika i metabolizam

Ramipril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta; vršna koncentracija ramiprila u plazmi postiže se unutar jednog sata. Prema nalazima izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56% i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%. Vršne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi postižu se 2 do 4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže ramiprilata u plazmi, nakon uzimanja uobičajenih doza ramiprila jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana liječenja.

Distribucija

Vežanje za proteine u serumu iznosi oko 73% za ramipril i oko 56% za ramiprilat.

Biotransformacija

Ramipril se gotovo u potpunosti metabolizira u ramiprilat te u diketopiperazin ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

Izlučivanje

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega. Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tijekom. Zbog snažnog, zasićenog vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat ima produženu završnu eliminacijsku fazu s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila danih jednom dnevno, efektivni poluvijek ramiprilata iznosio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg, a trajao je i dulje za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat. Primjena jednokratne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita, u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti, u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Izlučivanje ramiprilata putem bubrega smanjeno je u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, a klirens ramiprilata putem bubrega je proporcionalno povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećane koncentracije ramiprilata u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s narušenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila je usporen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišena.

Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu različite od onih uočenih u osoba s normalnom funkcijom jetre.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Nakon oralne primjene oko 70% hidroklorotiazida se apsorbira iz probavnog trakta. Vršna koncentracija hidroklorotiazida u plazmi postiže se za 1,5 do 5 sati.

Distribucija

Vezanje hidroklorotiazida za proteine plazme iznosi 40%.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se zanemarivo malo metabolizira u jetri.

Izlučivanje

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo potpuno putem bubrega (> 95 %) u nepromijenjenom obliku; 50% do 70% jednokratne oralne doze izlučuje se unutar 24 sata. Poluvijek eliminacije iznosi 5 do 6 sati.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Izlučivanje hidroklorotiazida putem bubrega je smanjeno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, a bubrežni klirens hidroklorotiazida proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećane koncentracije hidroklorotiazida u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

Nisu zabilježene značajne promjene u farmakokinetici hidroklorotiazida u bolesnika s cirozom jetre.

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike hidroklorotiazida u bolesnika sa zatajenjem srca.

Ramipril i hidroklorotiazid

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida nema utjecaja na bioraspoloživost svake pojedine komponente.

Kombinacija fiksne doze može se smatrati bioekvivalentnom lijekovima koji sadrže pojedine komponente.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ramipril + Hidroklorotiazid

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida nije pokazala akutnu toksičnost u štakora i miševa u dozama do 10,000 mg/kg. Ispitivanja primjene ponovljenih doza provedena na štakorima i majmunima pokazala su samo poremećaje u ravnoteži elektrolita.

Nisu provedene studije mutagenosti i karcinogenosti s kombinacijom djelatnih tvari.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića otkrila su da je kombinacija nešto toksičnija od pojedinih komponenti, ali niti jedna studija nije pokazala teratogena svojstva kombinacije.

Ramipril

Opsežna ispitivanja mutagenosti korištenjem nekoliko testnih sustava nisu pokazala nikakve naznake da ramipril posjeduje mutagena ili genotoksična svojstva.

Dugoročne studije na štakorima i miševima nisu pokazale nikakve naznake bilo kakvog tumorogenog učinka.

Bubrežni tubuli s oksifilnim stanicama i tubuli s oksifilnom staničnom hiperplazijom u štakora smatraju se odgovorom na funkcionalne promjene i morfološke promjene, a ne neoplastičnim ili preneoplastičnim odgovorom.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid nije bio genotoksičan *in vitro* u Amesovom testu mutagenosti na sojevima *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 i u testu za kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka, ili *in vivo* u testovima koji koriste kromosome zametnih stanica miša, kromosome koštane srži kineskog hrčka i spolno vezani recesivni gen za letalnu osobinu *Drosophila*. Pozitivni rezultati testa dobiveni su samo u *in vitro* testovima za klastogenost (engl. CHO Sister Chromatid Exchange) i u testovima za mutagenost (engl. Mouse Lymphoma Cell assays), korištenjem koncentracija hidroklorotiazida od 43 do 1300 µg/mL, i u kromatidnog nerazdvajanja (engl. non-disjunction) na *Aspergillus nidulans* u neodređenoj koncentraciji.

Dvogodišnje studije hranjenja miševa i štakora provedene pod okriljem sjeverno američkog Nacionalnog toksikološkog programa (engl. National Toxicology Program, NTP) nisu otkrile dokaze o kancerogenom potencijalu hidroklorotiazida kod ženki miševa (u dozama do približno 600 mg/kg/dan) ili u mužjaka i ženki štakora (u dozama do približno 100 mg/kg/dan). NTP je, međutim, pronašao dvosmislene dokaze o hepatokarcinogenosti kod mužjaka miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
škrob, prethodno geliran
natrijev stearilfumarat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (Al//Al): 30 ili 60 tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ampril HL: HR-H-453067077

Ampril HD: HR-H-638598704

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.09.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.studenoga 2024.

H A L M E D
27 - 11 - 2024
ODOBRENO