

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Prilen Plus 2,5 mg/12,5 mg tablete
Prilen Plus 5 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Prilen Plus 2,5mg/12,5 mg tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Jedna Prilen Plus 5mg/25 mg tableta sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka Prilen Plus 2,5 mg/12,5 mg tableta sadrži 64,5 mg laktoze hidrata.

Svaka Prilen Plus 5 mg/25 mg tableta sadrži 129 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Prilen Plus 2,5mg/12,5 mg tablete su bijele do skoro bijele plosnate tablete oblika kapsule, dimenzija 4,0x8,0 mm, s urezom na jednoj strani i oznakom "12,5" na drugoj strani tablete.
Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Prilen Plus 5 mg/25 mg tablete su bijele do skoro bijele plosnate neobložene tablete oblika kapsule, dimenzija 5,0x10,0 mm, s urezom na jednoj strani i bočnim stranama tablete, te oznakom "25" na istoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Prilen Plus tablete su indicirane za liječenje bolesnika kod kojih se krvni tlak ne može primjereno kontrolirati uzimanjem samo ramiprila ili hidroklorotiazida.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se Prilen Plus uzimati jednom dnevno u isto vrijeme, obično ujutro. Tableta se može uzeti prije, za vrijeme te nakon obroka, budući da hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele s malo tekućine. Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti.

Odrasli

Dozu lijeka treba prilagoditi individualno svakom pojedinom bolesniku (vidjeti dio 4.4) i vrijednostima krvnog tlaka. Liječenje fiksnom kombinacijom ramipril/hidroklorotiazid preporučuje se nakon što su titrirane doze pojedinačnih djelatnih tvari.

Liječenje treba započeti najmanjom dostupnom dozom. Bolesnicima koji adekvatno ne reagiraju, dozu se može povećati kako bi se postigle ciljne vrijednosti krvnog tlaka. Maksimalna dnevna dopuštena doza iznosi 10 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Posebne populacije

Bolesnici liječeni diureticima

Potreban je oprez u bolesnika koji se liječe diureticima jer na početku liječenja može doći do hipotenzije. Dozu diuretika treba smanjiti ili liječenje diuretikom prekinuti prije početka liječenja kombinacijom ramipril/hidroklorotiazid.

Ukoliko 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

Primjena fiksne kombinacije ramipril/hidroklorotiazid je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre liječenje kombinacijom ramipril/hidroklorotiazid može se započeti samo pod strogim liječničkim nadzorom, a maksimalna dnevna doza iznosi 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Primjena fiksne kombinacije ramipril/hidroklorotiazid je kontraindicirana u slučaju teškog oštećenja jetre (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Početna doza u starijih bolesnika treba biti manja, a naknadna titracija doze treba biti postupnija zbog veće vjerojatnosti pojave nuspojava, osobito kod vrlo starih i krhkih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Prilena Plus 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 ramipril ili bilo koji drugi ACE inhibitor, hidroklorotiazid, ostale tiazidne diuretike, sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili povezan s uzimanjem ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora)
- Izvantjelesni postupci koji dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5)
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili jednostrana stenoza u slučaju funkcioniranja jednog bubrega
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)

- Dojenje (vidjeti dio 4.6)
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) u bolesnika koji nisu na dijalizi
- Klinički značajni poremećaji elektrolita koji se mogu pogoršati nakon uzimanja Prilena Plus (vidjeti dio 4.4)
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Hepatička encefalopatija.
- Istodobna primjena lijeka Prilen Plus s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne populacije

Trudnoća

Tijekom trudnoće se ne bi trebalo započinjati liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ili antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA). Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima dobro utvrđeni sigurnosni profil u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima/ antagonistima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti, te, ako je prikladno, započeti sa zamjenskim liječenjem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Bolesnici s posebnim rizikom od od hipotenzije

- *Bolesnici s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron:*

U bolesnika s visokom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron postoji rizik od izraženog, akutnog pada krvnog tlaka i poremećaja funkcije bubrega, kao posljedice inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), posebno kada se ACE inhibitor ili istodobno primijenjen diuretik daje po prvi put, odnosno kod prvog povećanja doze.

Visoka aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron može se očekivati, te je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje krvnog tlaka, u sljedećih bolesnika:

- bolesnici s teškom hipertenzijom,
- bolesnici s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca,
- bolesnici s hemodinamički značajnim poremećajima protoka krvi kroz lijevu klijetku pri punjenju i pražnjenju (primjerice, stenoza aortne ili mitralne valvule),
- bolesnici s unilateralnom stenozom bubrežne arterije u drugom funkcionalnom bubregu,
- bolesnici u kojih postoji ili se može pojaviti nedostatak soli ili tekućine (uključujući bolesnike liječene diureticima),
- bolesnici s cirozom jetre i/ili ascitesom,
- bolesnici koji trebaju veći operativni zahvat ili tijekom anestezije lijekovima koji izazivaju hipotenziju.

Općenito se preporučuje korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije započinjanja liječenja (u bolesnika sa zatajenjem srca mora se, međutim, procijeniti korist tih korektivnih radnji s obzirom na rizik od volumnog preopterećenja)

- *Bolesnici s rizikom od srčane ili moždane ishemije u slučaju akutne hipotenzije:*

U početnoj fazi liječenja potreban je posebni medicinski nadzor.

Primarni hiperaldosteronizam

Primjena fiksne kombinacije ramipril/hidroklorotiazid ne predstavlja terapiju izbora u slučaju primarnog hiperaldosteronizma. Ukoliko se ta kombinacija primjenjuje u bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom, potrebno je pažljivo pratiti vrijednosti kalija u serumu.

Stariji bolesnici

Vidjeti dio 4.2.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Poremećaji elektrolita uzrokovani liječenjem diureticima, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s postojećom bolešću jetre.

Kirurški zahvat

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

Kontrola funkcije bubrega

Procjena bolesnika treba uključivati procjenu funkcije bubrega prije početka liječenja i tijekom liječenja te treba prilagoditi dozu, posebno u prvim tjednima liječenja. Poseban nadzor je potreban u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Tijekom primjene lijeka 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.

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.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s bolešću bubrega, tiazidi mogu ubrzati razvoj uremije. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega mogu se razviti kumulativni učinci lijeka. Ukoliko progresivno oštećenje bubrega postane evidentno, na što ukazuje povećanje razine neproteinskog dušika, potrebno je pažljivo preispitati postojeći način liječenja te razmotriti prekid liječenja diureticima (vidjeti dio 4.3).

Poremećaj ravnoteže elektrolita

U svih bolesnika liječenih diureticima u određenim intervalima treba pažljivo pratiti razinu elektrolita u serumu. Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj ravnoteže tekućine i elektrolita (hiponatrijemiju, hipokalijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Istodobna primjena ramiprila može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik od hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s ubrzanom diurezom, u bolesnika s nedovoljnim unosom elektrolita i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

Prvo mjerenje vrijednosti kalija u plazmi treba provesti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja. Ako se otkriju niske vrijednosti kalija, potrebno ih je korigirati. Tijekom liječenja može se pojaviti dilucijska hiponatrijemija. Smanjenje vrijednosti natrija u početku može biti asimptomatsko pa je stoga neophodno redovito pratiti vrijednosti natrija, posebno u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom jetre. Tiazidni diuretici povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može uzrokovati pojavu hipomagnezijemije.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. 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: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je primijećena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril. Riziku od razvoja hiperkalijemije izloženi su bolesnici s insuficijencijom bubrega, bolesnici starije dobi (> 70 godina), bolesnici s nekontroliranim dijabetesom melitusom, hipoaldosteronizmom i bolesnici koji uzimaju kalijeve soli, diuretike koji štede kalij i druge djelatne tvari koje povisuju koncentraciju kalija u plazmi (npr. heparin, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) ili bolesnici koji se nalaze u stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Ako se istodobna primjena gore navedenih tvari smatra primjerenom, preporučuje se redovito praćenje koncentracije kalija u serumu (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

Poremećaj ravnoteže elektrolita uzrokovan uzimanjem diuretika, uključujući hidroklorotiazid, može uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre. U slučaju hepatičke encefalopatije, liječenje se mora odmah prekinuti.

Hiperkalcijemija

Hidroklorotiazid stimulira reapsorpciju kalcija u bubrežima i može uzrokovati hiperkalcijemiju, što može interferirati s rezultatima testova funkcije paratiroidne žlijezde.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8). Rizik može biti povećan u bolesnika koji se istodobno liječe s vildagliptinom ili racekadotrilom.

Istodobna primjena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5).

Pojavi li se za vrijeme uzimanja Prilen Plus tableta angioedem, primjena lijeka se mora odmah obustaviti. Odmah treba primijeniti hitno liječenje. Preporučuje se hospitalizacija bolesnika barem 12 do 24 sata i otpust tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika javlja abdominalna bol (s ili bez mučnine ili povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

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).

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora. Mora se razmotriti privremeni prekid liječenja kombinacijom ramipril/hidroklorotiazid prije desenzibilizacije.

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija/agranulocitoza, a također je zabilježena depresija koštane srži. Preporučuje se kontrola broja bijelih krvnih stanica kako bi se na vrijeme otkrila eventualna leukopenija. Češća kontrola se savjetuje na početku liječenja te u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, bolesnika s istodobnom kolagenskom bolešću (npr. lupus erythematoses ili sklerodermija) i u svih 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 lijeka 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 uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, nego u bolesnika drugih rasa, moguće zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Sportaši

Hidroklorotiazid može uzrokovati pozitivan rezultat na antidoping testu.

Metabolički i endokrini učinci

Liječenje tiazidima može narušiti toleranciju glukoze. U dijabetičara može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova. Tijekom liječenja tiazidima latentna šećerna bolest se može manifestirati.

Povećanja razina kolesterola i triglicerida mogu biti povezana s diuretskim liječenjem tiazidima. Tijekom liječenja tiazidima može se u određenih bolesnika pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički evidentnog gihta.

Kašalj

Kašalj je opisan kao nuspojava liječenja ACE-inhibitorima. Neproduktivan je, trajan i prestaje nakon prekida liječenja. U diferencijalnoj dijagnostici kašlja treba se uzeti u obzir i mogućnost da je kašalj posljedica liječenja ACE-inhibitorima.

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 lijeka Prilen Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Ostalo

U bolesnika mogu nastupiti reakcije preosjetljivosti, bez obzira postoji li u anamnezi alergija ili bronhalna astma. Zabilježeno je pogoršanje ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Prilen Plus sadrži laktozu

Prilen Plus sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Prilen Plus sadrži natrij

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

Kontraindicirane kombinacije

Kod izvantjelesnih postupaka liječenja koji dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama kao što su hemodijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i LDL afereza s dekstran sulfatom zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje potrebno, treba razmotriti primjenu druge vrste membrane za dijalizu ili druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Mjere opreza pri uporabi

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

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih perindoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju 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 perindoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Kalijeve soli, heparin, diuretici koji štede kalij i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin)

Moguća je pojava hiperkalijemije te je stoga potrebno pažljivo praćenje kalija u serumu.

Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin)

Može se očekivati pojačani rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.2 za diuretike).

Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (npr. epinefrin) koji mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila

Preporučuje se kontrola krvnog tlaka. Nadalje, učinak vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidroklorotiazidom.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i drugi lijekovi koji mogu mijenjati krvnu sliku

Povećana mogućnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4).

Litijeve soli

ACE inhibitori mogu uzrokovati smanjeno izlučivanje litija te može doći do povećanja toksičnosti litija. Razinu litija se mora pratiti. Istodobna primjena tiazidnih 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

Može doći do hipoglikemijskih reakcija. Hidroklorotiazid može smanjiti učinak antidijabetika. Stoga se preporučuje česta kontrola glukoze u krvi u početnoj fazi istodobne primjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina

Može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog učinka ramiprila i hidroklorotiazida. Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega te uzrokovati povećanje razine kalija u krvi.

Oralni antikoagulansi

Istodobnom primjenom hidroklorotiazida može doći do smanjenja antikoagulacijskog učinka.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine likviricije (sladić), dugotrajna primjena laksativa te ostale tvari koje potiču izlučivanje kalija ili sniženje koncentracije kalija u serumu
Povećani rizik od hipokalijemije.

Preparati digitalisa, tvari koje produžuju QT interval i antiaritmici

Poremećaj elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija) može pojačati proaritmicku toksičnost ili smanjiti antiaritmicki učinak navedenih lijekova.

Metildopa

Kod istodobne primjene metildope može nastati hemoliza.

Smole kolestiramina i drugi enteralno primijenjeni ionski izmjenjivači

Apsorpcija hidroklorotiazida može biti smanjena. Sulfonamidske diuretike treba uzimati najmanje jedan sat prije ili 4 do 6 sati nakon primjene navedenih lijekova.

Relaksansi skeletnih mišića tipa kurare

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju i produžuju djelovanje kurare derivata.

Soli kalcija i lijekovi koji povećavaju koncentracije kalcija u serumu

Istodobna primjena s hidroklorotiazidom može uzrokovati hiperkalcijemiju. Potrebno je pažljivo praćenje razine kalcija u serumu.

Karbamazepin

Povećan rizik od hiponatrijemije zbog aditivnog učinka s hidroklorotiazidom.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod

Istodobna primjena kontrastnih sredstava koja sadrže jod u slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, uključujući hidroklorotiazid, povećava rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno prilikom primjene većih doza kontrastnog sredstva.

Penicilin

Hidroklorotiazid se izlučuje u distalnim tubulima i smanjuje izlučivanje penicilina.

Kinin

Hidroklorotiazid smanjuje izlučivanje kinina.

Kotrimoksazol (trimetoprim /sulfametoksazol)

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja angioedema (vidjeti dio 4.4).

Racekadotril

Potencijalno povećan rizik za nastanak angioedema prijavljen je kod istodobne primjene ACE inhibitora i NEP inhibitora (inhibitor enkefalinaze, eng. neutral endopeptidase inhibitor) kao što je racekadotril (vidjeti dio 4.4).

Vildagliptin

Povećan rizik od nastanka angioedema moguć je u bolesnika koji se istodobno liječe vildagliptinom.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

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).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena kombinacije ramipril/hidroklorotiazid tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), dok je primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki dokazi o teratogenosti ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; no mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđeni sigurnosni profil u trudnoći. Ako se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti, te ako je prikladno, započeti sa zamjenskim liječenjem.

Primjena ACE-inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi djeluje toksično na fetus (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i na novorođenčad (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je trudnica bila izložena ACE inhibitoru u periodu od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lubanje. Novorođenčad čije su majke

uzimale ACE inhibitore tijekom trudnoće treba pažljivo nadzirati zbog rizika od pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dugotrajna primjena hidroklorotiazida tijekom trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju te postoji rizik od zaostatka u rastu. Rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije zabilježeni su u novorođenčadi kada su bila izložena lijeku blizu termina poroda. Hidroklorotiazid može uzrokovati smanjenje plazmatskog volumena i smanjenje uteroplacentarnog 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 nedostadni te se preporučuje koristiti zamjensko liječenje 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 liječenja za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka poput omaglice) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja, što predstavlja rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima i strojevima).

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili kada bolesnik prelazi s drugih lijekova na liječenje ramipril/hidroklorotiazidom. Nekoliko sati nakon uzimanja prve doze, ili kasnijih povećavanja doze, ne preporučuje se upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil ramiprila i hidroklorotiazida uključuje nuspojave koje nastaju kao posljedica snižavanja krvnog tlaka i/ili gubitka tekućine zbog pojačane diureze. Ramipril može uzrokovati dugotrajni suhi kašalj, dok hidroklorotiazid može pogoršati metabolizam glukoze, lipida i mokraćne kiseline. Ramipril i hidroklorotiazid imaju suprotan učinak na razine kalija u plazmi. Ozbiljne nuspojave kod primjene kombinacije ramipril/hidroklorotiazid uključuju angioedem ili anafilaktičku reakciju, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)

Nepoznato (na temelju dostupnih podataka ne može se procijeniti učestalost)

	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Srčani poremećaji</i>		Ishemija miokarda uključujući anginu pektoris, tahikardija, aritmije, palpitacije,		Infarkt miokarda

	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
		periferni edem		
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>				Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		Smanjenje broja leukocita, eritrocita i trombocita, snižene vrijednosti hemoglobina, hemolitička anemija		Depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija uslijed gubitka tekućine
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja, omaglica	Vrtoglavica, parestezije, tremor, poremećaj ravnoteže, osjećaj pečenja, disgeuzija, ageuzija		Ishemija mozga (moždani udar i tranzitorna ishemijska ataka), narušene psihomotoričke funkcije, parosmija
<i>Poremećaji oka</i>		Smetnje vida uključujući zamagljen vid, konjunktivitis		Ksantopsija, smanjeno suženje uzrokovano hidroklorotiazidom, akutni glaukom uskog kuta uzrokovan hidroklorotiazidom, efuzija žilnice (uzrokovana hidroklorotiazidom)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Tinitus		Oštećenje sluha
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis	Sinusitis, dispneja, nazalna kongestija	akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)	Bronhospazam uključujući pogoršanje astme, alergijski alveolitis, nekardiogeni plućni edem (učinak hidroklorotiazida)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Gastrointestinalna upala, poremećaj probave, nelagoda u trbuhu, dispepsija, gastritis, mučnina, zatvor,	Povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, proljev, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta	Pankreatitis (iznimno zabilježeni su smtni slučajevi s upotrebom ACE inhibitora), povišene vrijednosti pankreasnih enzima, angioedem tankog

	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
		gingivitis (učinak hidroklorotiazida)		crijeva, sijaloadenitis uzrokovan hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano mokrenje, povišene razine ureje i kreatinina u krvi		Pogoršanje postojeće proteinurije, intersticijski nefritis (učinak hidroklorotiazida)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Angioedem (iznimno opstrukcija dišnih puteva izazvana angioedemom može završiti smrtnim ishodom), psorijaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip (osobito makulopapularni), svrbež, alopecija		Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, reakcije fotoosjetljivosti, oniholiza, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, urtikarija, sistemni lupus eritematosus (učinak hidroklorotiazida)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		Mialgija		Artralgija, mišićni spazmi, mišićna slabost, ukočenost i tetanija (učinak hidroklorotiazida)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Neadekvatna kontrola šećerne bolesti, snižena tolerancija glukoze, hiperglikemija, hiperuricemija, pogoršanje gihta, povišene vrijednosti triglicerida i/ili kolesterola u	Anoreksija, smanjenje apetita, hipokalijemija (učinak hidroklorotiazida)	Hiperkalijemija (učinak ramiprila)	Hiponatrijemija, glukozurija, metabolička alkalozna, hipokloremija, hipomagnezijemija, hiperkalcijemija, dehidracija (učinak hidroklorotiazida)

	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
	serumu (učinak hidroklorotiazida)			
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, crvenilo praćeno naletima vrućine		Tromboza u kontekstu teškog gubitka tekućine, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov fenomen, vaskulitis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Umor, astenija	Bol u prsištu, vrućica		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				Anafilaktične ili anafilaktoidne reakcije na ramipril ili anafilaktične reakcije na hidroklorotiazid, povećana koncentracija antinuklearnih protutijela
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		Kolestatski ili citolitički hepatitis (iznimno sa smrtnim ishodom), povišene vrijednosti jetrenih enzima i/ili povišene razine konjugiranog bilirubina, kalkulozni kolecistitis (povezan s uzimanjem hidroklorotiazida)		Akutno zatajenje jetre, kolestatska žutica, hepaticka nekroza
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		Prolazna impotencija		Smanjeni libido, ginekomastija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaji spavanja uključujući somnolenciju		Zbunjenost, nemir, poremećaj koncentracije
<i>Endokrini poremećaji</i>				Sindrom neodgovarajućeg

	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Vrlo rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
				izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)

Opis izabranih nuspojava

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi koji se mogu očekivati kod predoziranja ramiprilom su pretjerana periferna vazodilatacija (s izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardija, poremećaji ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, srčane aritmije, poremećaj svijesti uključujući komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus. U predisponiranih bolesnika (npr. s hiperplazijom prostate) predoziranje hidroklorotiazidom može uzrokovati akutnu urinarnu retenciju.

Liječenje

Liječenje je simptomatsko i suportivno. Bolesnik mora biti pod strogim nadzorom liječnika. Liječenje uključuje ispiranje želuca ili primjenu adsorbensa te mjere za postizanje hemodinamske stabilnosti, uključujući primjenu α_1 -adrenergičnih agonista (npr. noradrenalina, dopamina) ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, se praktički ne dijalizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori i diuretici, ramipril i diuretici, ATK oznaka: C09BA05

Mehanizam djelovanja

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (angiotenzinsku konvertazu). U plazmi i tkivima, taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu tvar angiotenzin II i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikinina.

Primjenom ramiprila smanjuje se koncentracija angiotenzina II i smanjuje inaktivacija bradikinina što dovodi do vazodilatacije.

Budući da angiotenzin II potiče 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 niski renin) nego u bolesnika ostalih rasa.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni 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). Povećava se izlučivanje kalija i magnezija, te smanjuje izlučivanje mokraćne 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 stupnju glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom uzrokuje smanjenje krvnog tlaka u ležećem i stojećem stavu, bez kompenzacijskog ubrzanja pulsa.

U većine bolesnika početak antihipertenzivnog učinka jednokratne doze očigledan je za sat-dva nakon peroralne primjene. Vršni učinak jednokratne doze postiže se obično za 3 do 6 sati nakon peroralne primjene. Antihipertenzivni učinak obično traje 24 sata. Maksimalni antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom općenito se postiže za 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da se, nakon dugotrajnog liječenja u trajanju od 2 godine, održao antihipertenzivni učinak.

Nagli prekid uzimanja ramiprila ne izaziva brzi i značajni ponovni porast krvnog tlaka.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 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 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.

Hidroklorotiazid

Izlučivanje vode i elektrolita počinje unutar 2 sata nakon uzimanja, postiže se vršno djelovanje nakon otprilike 4 sata i traje od 6 do 12 sati.

Početak antihipertenzivnog učinka pojavljuje se za 3 do 4 dana i može trajati do tjedan dana nakon prekida liječenja. Antihipertenzivni učinak je udružen s blagim povećanjem filtracijske frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

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 (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida

Kombinacija ramipril/hidroklorotiazid je učinkovitija u terapiji hipertenzije nego samo ramipril ili samo hidroklorotiazid. Najvjerojatnije preko blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida poništava učinak gubitka kalija povezan s upotrebom diuretika. Antihipertenzivni učinak obje komponente je aditivan. Ramipril smanjuje gubitak kalija, a hidroklorotiazid ga povećava.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ramipril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta: vršne koncentracije ramiprila u plazmi postižu se unutar jednog sata. Prema nalazu 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 se dosežu 2-4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže za koncentraciju ramiprilata u plazmi, nakon uzimanja uobičajenih doza ramiprila jednom dnevno, postiže se oko četvrtog dana liječenja.

Distribucija

Vežanje ramiprila na bjelančevine u serumu iznosi 73%, a ramiprilata 56%.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega.

Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tijekom. Zbog potentnog, saturabilnog vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat ima produženu završnu eliminacijsku fazu s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila davanih jednom dnevno, efektivni poluvijek ramiprilata iznosio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg te je trajao i dulje za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat.

Primjena jednokratne oralne 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.

Posebne skupine bolesnika

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 povišene koncentracije ramiprilata u plazmi, koje se smanjuju 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. Najviša razina u plazmi postiže se za 1.5 do 5 sati nakon oralne primjene.

Distribucija

Za bjelančevine plazme se veže oko 40 % hidroklorotiazida.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se zanemarivo metabolizira u jetri.

Eliminacija

Hidroklorotiazid se ne metabolizira te se gotovo u potpunosti izlučuje kroz bubrege (više od 95 %) u nepromijenjenom obliku. Od 50 % do 70 % oralne jednokratne doze izluči se tijekom 24 sata. Poluvijek izlučivanja hidroklorotiazida je od 5 do 6 sati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2)

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega izlučivanje je smanjeno, a bubrežni klirens hidroklorotiazida proporcionalan je klirensu kreatinina. To rezultira povećanim plazmatskim koncentracijama hidroklorotiazida koje se puno sporije smanjuju kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, nego kod onih s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2)

U bolesnika s cirozom jetre nisu primijećene značajne razlike u farmakokinetici hidroklorotiazida. Nema raspoloživih ispitivanja farmakokinetike hidroklorotiazida u bolesnika sa zatajenjem srca.

Ramipril/hidroklorotiazid

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida ne utječe na bioraspoloživost pojedinih komponenti.

Tableta s fiksnom kombinacijom ramipril/hidroklorotiazid može se smatrati bioekvivalentnom lijekovima koji sadrže samo ramipril ili hidroklorotiazid.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U štakora i miševa kombinacija ramipril/hidroklortiazid ne pokazuje akutnu toksičnost u dozama do 10,000 mg/kg. Studije s ponovljenim dozama provedene u štakora i majmuna pokazale su samo poremećaje u ravnoteži elektrolita.

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti i karcinogenosti s kombinacijom ramipril/hidroklorotiazid, budući da studije s pojedinačnim komponentama nisu pokazale rizik.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima pokazala su da je kombinacija ramipril/hidroklorotiazid nešto toksičnija od svake pojedine komponente lijeka, ali niti jedna studija nije dokazala da bi kombinacija ramipril/hidroklorotiazid imala teratogeni učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u (Al/OPA/PVC/Al) blisteru
60 (6x10) tableta u (Al/OPA/PVC/Al) blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

Prilen Plus 2,5 mg/12,5 mg tablete: HR-H-304704483
Prilen Plus 5 mg/25 mg tablete: HR-H-792466384

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. studenog 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.12.2021.