

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ramipril H Mibe 2,5 mg/12,5 mg tablete

Ramipril H Mibe 5 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Ramipril H Mibe 2,5 mg/12,5 mg tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida

Jedna Ramipril H Mibe 5 mg/25 mg tableta sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Ramipril H Mibe 2,5 mg/12,5 mg tableta sadrži 64,5 mg laktoze hidrata.

Jedna Ramipril H Mibe 5 mg/25 mg tableta sadrži 129,0 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ramipril H Mibe 2,5 mg/12,5 mg tablete:

bijele do gotovo bijele, tablete ravnih ploha oblika kapsule, s urezom na jednoj strani, s oznakom „12,5“, dimenzija 4,0x8,0 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Ramipril H Mibe 5 mg/25 mg tablete:

bijele do gotovo bijele, bikonveksne tablete oblika kapsule, s razdjelnim urezom na obje strane, dimenzija 5,0x10,0 mm. 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 hidroklorotiazida.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Dozu treba odrediti individualno prema profilu bolesnika (vidjeti dio 4.4.) i kontroli krvnog tlaka. Liječenje fiksnom kombinacijom ramiprila i hidroklorotiazida treba započeti nakon titriranja doze pojedinačne komponente lijeka.

Liječenje treba započeti najmanjom dostupnom dozom. Ukoliko je neophodno, doza se može postupno povećavati dok se ne postigne ciljani vrijednost krvnog tlaka. Najveća dopuštena dnevna doza je 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 ovim lijekom treba razmotriti smanjenje doze diuretika ili prekid liječenja diureticima.

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

Ramipril H Mibe je kontraindiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega zbog hidroklorotiazida (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebno smanjiti dozu lijeka Ramipril H Mibe. Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 60 ml/min smiju se liječiti samo s najmanjim dozama fiksne kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida nakon monoterapije ramiprilom. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Ramipril H Mibe je kontraindiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3.).

Starije osobe

Početna doza treba biti manja, a naknadno titriranje doze postupnije zbog većeg rizika od nuspojava, osobito u vrlo starih i slabih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Ramiprila H Mibe u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete se uzimaju jedanput dnevno, najbolje ujutro. Lijek treba uzimati u približno isto vrijeme svaki dan, a može se uzimati neovisno o obroku jer hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka.

Tabletu treba progutati cijelu, s tekućinom. Tablete se ne smiju žvakati ili drobiti.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivost na druge ACE inhibitore, tiazidske diuretike ili sulfonamide
- angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnom primjenom ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II)
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).
- ekstrakorporalno liječenje kod kojega krv dolazi u kontakt s negativno nabijenom površinom (vidjeti dio 4.5.)
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 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 Ramiprila H Mibe (vidjeti dio 4.4.)
- teško oštećenje funkcije jetre
- hepatička encefalopatija
- istodobna primjena Ramiprila H Mibe 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.)

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 zamjensku 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 sa zamjenskom terapijom (vidjeti dio 4.3. i 4.6.).

- *Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije*

–*Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom*

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

- u bolesnika s teškom hipertenzijom,
- u bolesnika s dekompenziranim kongestivnim srčanim zatajenjem,
- u bolesnika s hemodinamički značajnim poremećajima protoka krvi kroz lijevu klijetku 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 manjak soli prije početka liječenja (u bolesnika sa srčanim zatajenjem, međutim, takve korektivne akcije moraju se pažljivo odvagati naspram opasnosti od volumnog preopterećenja).

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

Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

- *Primarni hipoaldosteronizam*

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida ne predstavlja lijek izbora za primarni hipoaldosteronizam. Ako se kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida primijeni kod bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom, potrebno je pažljivo kontrolirati razinu kalija u plazmi.

- *Starije osobe*

Vidjeti dio 4.2.

- *Bolesnici s bolešću jetre*

Poremećaji elektrolita zbog primjene diuretika, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju kod bolesnika s oštećenjem jetre.

Kirurški zahvat

Preporučuje se prekinuti liječenje ACE inhibitorima, poput ramiprila, jedan dan prije operativnog zahvata, ako je moguće.

Praćenje 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 bubrežne funkcije, 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.).

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.

Poremećaj elektrolita

Kao kod svih bolesnika koji se liječe diureticima, potrebna je periodička provjera serumskih elektrolita u odgovarajućim intervalima. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj tekućine ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipokloremijska alkalozna). Iako se hipokalijemija može razviti tijekom primjene tiazidskih diuretika, istodobna terapija s ramiprilom može smanjiti diureticima uzrokovanu hipokalijemiju. Rizik od hipokalijemije najveći je 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 liječenja. Ukoliko se ustanovi niska razina kalija, potrebno ju je korigirati.

Dilucijska hiponatrijemija također se može razviti tijekom liječenja kombinacijom ramiprila i hidroklorotiazida. S obzirom da smanjenje natrija može u početku biti asimptomatsko, neophodna je redovita kontrola razine natrija. Kontrola treba biti učestalija u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom jetre.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom, stoga može doći do hipomagnezijemije.

Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je opažena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Ramipril H Mibe. 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 većoj od 70 godina, bolesnika s nekontroliranim dijabetesom te onima koji koriste nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), kalij štedeće diuretike, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona

ili blokatore angiotenzinskih receptora i druge djelatne tvari koje povećavaju razinu kalija u plazmi te u bolesnika sa 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 starijih osoba i ostalih bolesnika s rizikom od hiponatrijemije.

Hepatička encefalopatija

Poremećaj ravnoteže elektrolita kao posljedica primjene diuretika, uključujući hidroklorotiazid, može uzrokovati hepatičku encefalopatiju kod bolesnika s bolešću jetre. U slučaju hepatičke encefalopatije treba odmah prekinuti terapiju ovim lijekom.

Hiperkalcijemija

Hidroklorotiazid stimulira reapsorpciju kalcija u bubrezima, pa može uzrokovati hiperkalcijemiju, što može utjecati na testove funkcije paratiroidnih žlijezda.

Preosjetljivost/angioedem

Pojava angioedema zabilježena je kod 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.

U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti primjena Ramiprila H Mibe.

Hitno liječenje potrebno je započeti što prije. 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 Ramipril H Mibe (vidjeti dio 4.8.). Ti bolesnici imali su bolove u trbuhu (sa/bez mučnine ili povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

Anafilaktičke reakcije za vrijeme desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid terapije Ramiprilom H Mibe 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 se kontrola preporučuje na početku liječenja te u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, u bolesnika koji istodobno imaju kolagenu bolest (npr. *lupus erythematoses* ili sklerodermija) i u svih bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu utjecati na promjenu krvne slike (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju pojavu angioedema u crnih bolesnika nego u bolesnika drugih rasa. Kao i kod ostalih ACE inhibitora, moguće je da će ramipril biti manje učinkovit u crnih bolesnika nego u bolesnika drugih rasa, što je možda uzrokovano većom prevalencijom hipertenzije s niskom razinom renina u populaciji crnaca s hipertenzijom.

Sportaši

Hidroklorotiazid može uzrokovati pozitivan rezultat anti-doping testa.

Metabolički i endokrini učinci

Liječenje tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, stoga u bolesnika s dijabetesom može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova. Latentni dijabetes može postati manifestni tijekom uzimanja tiazida.

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 primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, trajan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

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 Ramipril H Mibe i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

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 bol u oku i obično se javljaju nekoliko sati do nekoliko tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća što raniji prestanak uzimanja hidroklorotiazida. Ako intraokularni tlak ostaje nekontroliran, potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili peniciline.

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).

Ostalo

Reakcije preosjetljivosti mogu se javiti kod bolesnika sa ili bez alergija ili bronhalne astme u anamnezi.

Moguća je pojava ili pogoršanje sistemskog lupusa eritematozusa.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ramipril H Mibe tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ramipril H Mibe tablete sadrže 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

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, hiperkalijemija 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

Iako 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 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 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.

Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge tvari koje mogu sniziti krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepressivi, anestetici, akutno uzimanje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin)

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

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

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

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku

Povećana je vjerojatnost pojave hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4.).

Litijeve soli

ACE inhibitori mogu uzrokovati smanjeno izlučivanje litija te može doći do povećanja toksičnog učinka litija. Razina litija mora se pratiti. Istodobna primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija te dodatno povisiti već povećani rizik od toksičnosti litija uzrokovane 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 (NSAIL) i acetilsalicilatna kiselina

Može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog učinka kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida kada se uzimaju istodobno s NSAIL. Također, istodobno uzimanje ACE inhibitora i NSAIL-a može povećati rizik od narušavanja bubrežne funkcije i povećanja kalijemije.

Oralni antikoagulansi

Antikoagulantni učinak može biti smanjen prilikom istodobne primjene hidroklorotiazida.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine sladića, laksativi (u slučaju dugotrajne uporabe) i druge kaliuretske tvari ili tvari koje smanjuju razinu kalija u plazmi

Povećan je rizik od hipokalijemije.

Preparati digitalisa, djelatne tvari koje produljuju QT-interval i antiaritmici

Moguća pojačana proaritmijaska toksičnost ili smanjeni antiaritmijski učinak u slučaju poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija).

Metildopa

Moguća je hemoliza.

Kolestiramin ili drugi enteralno primijenjeni ionski izmjenjivači

Smanjena je apsorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidske diuretike treba uzeti najmanje jedan sat prije ili 4-6 sati nakon tih lijekova.

Mišićni relaksansi tipa kurare

Moguće je pojačanje i produljenje učinka 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, stoga se preporučuje pažljiva kontrola razine serumskog kalcija.

Karbamazepin

Zbog aditivnog učinka s hidroklorotiazidom, postoji rizik od hiponatrijemije.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod

U slučaju dehidracije uzrokovane primjenom diuretika, uključujući hidroklorotiazid, postoji povećani rizik od akutnog zatajenja bubrega, osobito kada se koriste veće doze jodnih kontrastnih sredstava.

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

Primjena kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida se ne preporučuje u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4.), a kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od 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 drugu 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 sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izlaganje terapiji ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) tijekom drugog i trećeg tromjesečja uzrokuje fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (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 dio 4.3. i 4.4.).

Hidroklorotiazid može, u slučaju dugotrajnog izlaganja tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, prouzročiti fetoplacentalnu 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 kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

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 preporuča 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 povezana je sa smanjenom laktacijom ili čak supresijom laktacije u majki dojilja. Mogu se pojaviti preosjetljivost na djelatne tvari derivate sulfonamida, hipokalijemija te bilirubinska encefalopatija. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija dojenčadi na obje djelatne tvari, treba donijeti odluku o prekidu dojenja ili terapije, uzimajući u obzir važnost terapije za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa 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 preporuča se voziti ili upravljati strojevima tijekom par sati.

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. 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 anafilaktičke reakcije, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, a prema učestalosti su definirane kao: 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 $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

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

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
<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>		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</i>				sindrom

<i>poremećaji</i>				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 razina kolesterola i/ili triglicerida uzrokovana hidroklorotiazidom	anoreksija, smanjeni apetit, smanjena razina kalija u krvi uzrokovana hidroklorotiazidom	povišena razina kalija u krvi uzrokovana ramiprilom	smanjena razina natrija u krvi, glikozurija, metabolička alkalozna, hipokloremija, hipomagnezijemija, hiperkalcijemija, dehidracija uzrokovana hidroklorotiazidom
<i>Psijatrijski poremećaji</i>		depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaj spavanja, uključujući somnolenciju		zbuđenost, nemir, poremećaj koncentracije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja, omaglica	vrtočlavlja, parestezija, tremor, poremećaj ravnoteže, osjećaj pečenja, disgeuzija, ageuzija		cerebralna ishemija, uključujući ishemijski udar i tranzitorni ishemijski napadaj, narušene psihomotoričke sposobnosti, parosmija
<i>Poremećaji oka</i>		smetnje vida, uključujući zamućen vid, konjuktivitis		ksantopsija, smanjeno suženje uzrokovano hidroklorotiazidom, sekundarni akutni glaukom uskog kuta i/ili akutna miopija uzrokovani hidroklorotiazidom, efuzija žilnice
<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		tromboza u kontekstu teškog gubitka tekućine, vaskularna stenoza,

		osjećajem vrućine		hipoperfuzija, Raynaudov fenomen, vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis	sinusitis, dispneja, 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 gastro-intestinalnog trakta, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, gastritis, mučnina, zatvor, gingivitis uzrokovan hidroklorotiazidom	povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, proljev, bol u gornjem dijelu abdomena, suhoća usta	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi povezani s uporabom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, sijaloadenitis uzrokovan hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom), povećana koncentracija enzima jetre 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 puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), psorijaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebice makulopapularni, pruritus, alopecija		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, reakcija fotoosjetljivosti, oniholiza, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, urtikarija, sistemski lupus erythematodes uzrokovan hidroklorotiazidom

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		mijalgija		artralgija, spazam mišića, slabost mišića, mišićnokoštana ukočenost i tetanija uzrokovani hidroklorotiazidom
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		oštećenje 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		smanjen libido, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka</i>	umor, astenija	bol u prsištu, groznica (pireksija)		

Opis odabranih 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 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 i šokom), bradikardiju, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, srčanu aritmiju, gubitak svijesti uključujući komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus.

U predisponiranih bolesnika (npr. onih sa hiperplazijom prostate) predoziranje hidroklorotiazidom može uzrokovati akutnu retenciju urina.

Liječenje

Bolesnike treba pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Predložene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za uspostavljanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1-adrenergičkih 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 i diuretici
ATK oznaka: C09BA05

Mehanizam djelovanja

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim – ACE ili kininaza II). U plazmi i tkivu taj enzim katalizira pretvorbu angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktorsku tvar angiotenzin II, te razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikinina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i smanjena razgradnja bradikinina dovodi do vazodilatacije.

S obzirom da angiotenzin II također stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat dovodi do smanjenog izlučivanja aldosterona. Prosječan klinički odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je manji u hipertenzivnih bolesnika crne rase (afrokaripska skupina – populacija hipertenzivnih bolesnika koja uobičajeno ima nisku koncentraciju renina), nego u bolesnika ostalih rasa.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazida nije u cijelosti poznat. Hidroklorotiazid inhibira reapsorpciju natrija i klorida u distalnim tubulima bubrega. 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. Obično nema većih promjena u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u hipertenzivnih bolesnika dovodi do sniženja arterijskog tlaka u stojećem i ležećem položaju bez kompenzatornog ubrzanja pulsa.

Antihipertenzivni učinak u većine je bolesnika vidljiv 1-2 sata nakon oralne primjene jednokratne doze. Najveći učinak opaža se 3-6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Tijekom kontinuiranog uzimanja ramiprila, najveći se antihipertenzivni učinak obično postiže nakon 3-4 tjedna. Dokazano je da se antihipertenzivni učinak zadržava tijekom dugotrajnog liječenja u trajanju 2 godine. Nagli prekid uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog niti velikog reaktivnog povećanja krvnog tlaka (tzv. „rebound“ hipertenzija).

Hidroklorotiazid

Pojačana diureza počinje približno 2 sata nakon uzimanja hidroklorotiazida, maksimum dostiže nakon 4 sata, a djelovanje traje 6-12 sati. Antihipertenzivni učinak postiže se nakon 3-4 dana i održava se do 7 dana nakon prekida liječenja. Učinak na snižavanje tlaka praćen je blagim povećanjem filtracijske frakcije, bubrežnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida

U kliničkim studijama primjena ove kombinacije uzrokovala je veće smanjenje krvnog tlaka, nego kad je bilo koja od tih tvari primijenjena samostalno. Vjerojatno putem blokade renin-angiotenzin-aldosteron sustava, istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida poništava učinak gubitka kalija 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. *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 ciljnih 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.

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

Ramipril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz probavnog sustava; maksimalna koncentracija u plazmi postiže se unutar jednog sata. Apsorpcija ramiprila je najmanje 56% a hrana nema značajniji utjecaj na nju. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%. Maksimalna koncentracija ramiprilata u plazmi postiže se 2-4 sata nakon unosa ramiprila. Dinamička ravnoteža koncentracije ramiprilata u plazmi, pri primjeni uobičajenih doza ramiprila jednom na dan, postiže se približno 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, diketopiperazinski ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

Eliminacija

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 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 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 jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije metaboliziranje ramiprila u ramiprilat je produljeno zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza, te su razine ramiprila u plazmi u tih bolesnika povećane. Ipak, maksimalna koncentracija ramiprilata u tih bolesnika se ne razlikuje od koncentracije u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Izlučivanje ramiprilata bubrezima je smanjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, a renalni klirens ramiprilata je u proporcionalnom odnosu s klirensom kreatinina. To rezultira povećanom koncentracijom ramiprilata u plazmi koja se smanjuje sporije nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Oko 70% hidroklorotiazida se apsorbira iz probavnog sustava nakon oralne primjene. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže unutar 1,5 do 5 sati.

Distribucija

Vežanje hidroklorotiazida za proteine plazme iznosi 40%.

Biotransformacija

Metabolizam hidroklorotiazida u jetri je zanemariv.

Eliminacija

Hidroklorotiazid se gotovo u potpunosti (>95%) izlučuje nepromijenjen bubrezima. 50-70% jednokratne doze izluči se unutar 24 sata. Vrijeme polueliminacije iznosi 5-6 sati.

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s cirozom jetre farmakokinetika hidroklorotiazida nije značajno promijenjena.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Izlučivanje hidroklorotiazida bubrezima je smanjeno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, a renalni klirens hidroklorotiazida je u proporcionalnom odnosu s klirensom kreatinina. To rezultira povećanom koncentracijom hidroklorotiazida u plazmi koja se smanjuje sporije nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike hidroklorotiazida u bolesnika sa zatajenjem srca.

Ramipril i hidroklorotiazid

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida ne utječe na bioraspoloživost pojedine komponente. Fiksna kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida bioekvivalentna je odgovarajućim aktivnim tvarima primijenjenima pojedinačno.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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.

S obzirom da studije pojedinih komponenti nisu pokazale rizik, 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.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (4x7) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

Ramipril H Mibe 2,5 mg/12,5 mg tablete: HR-H-554100700

Ramipril H Mibe 5 mg/25 mg tablete: HR-H-249692705

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. prosinca 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. veljače 2022.