

1. IME ZDRAVILA

Ramilife HCT 5 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Podolgovate, ploščate, roza tablete, velikosti 5 x 10 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in na stranskih površinah ter z oznako R2.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Ta kombinacija fiksnih odmerkov je indicirana pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega samo z ramiprilom ali samo s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti (glejte poglavje 4.4) in urejenost krvnega tlaka. Uporaba fiksne kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida je po navadi priporočljiva po titriranju odmerka z eno od posameznih sestavin. Zdravljenje z zdravilom Ramilife HCT je treba začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo. Če je treba, je odmerek mogoče postopoma povečevati, da se doseže ciljni krvni tlak; največji dovoljeni odmerek je 10 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida na dan.

Posebne populacije

Bolniki, zdravljeni z diuretiki

Bolnikom, ki sočasno dobivajo diuretike, se lahko po uvedbi tega zdravila pojavi hipotenzija, zato je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ramilife HCT je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka diuretika ali prenehanju njegove uporabe.

V primeru, da prenehanje zdravljenja ni možno, se priporoča nadaljevanje zdravljenja z najmanjšim možnim odmerkom ramiprila (1,25 mg na dan) v prosti kombinaciji. Priporoča se, da se kasneje naredi prehod na začetni dnevni odmerek, ki ni večji kot 2,5 mg ramiprila/12,50 mg hidroklorotiazida.

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Ramilife HCT je zaradi vsebnosti hidroklorotiazida kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic lahko potrebujejo manjše odmerke zdravila Ramilife HCT.

Bolniki z očistkom kreatinina med 30 in 60 ml/min smejo dobiti le najmanjši odmerek fiksne kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida, in sicer po uporabi samega ramiprila. Največji dovoljeni odmerek je 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida na dan.

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je treba zdravljenje z zdravilom Ramilife HCT uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom; največji dnevni odmerek je 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Zdravilo Ramilife HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Začetni odmerki morajo biti manjši, nadaljnja titracija pa bolj postopna; obstaja namreč večja možnost neželenih učinkov, zlasti pri zelo starih in slabotnih bolnikih.

Pediatrična populacija

Zdravila Ramilife HCT ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti, ker o njegovi varnosti in učinkovitosti v tej skupini ni dovolj podatkov.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Ramilife HCT je priporočljivo jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času, običajno zjutraj. Zdravilo Ramilife HCT je mogoče vzeti pred jedjo, med jedjo ali po jedi, ker uživanje hrane ne vpliva na njegovo biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Ramilife HCT je treba zaužiti s tekočino. Zdravila se ne sme zgristi ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerikoli zaviralec ACE (angiotenzinske konvertaze), hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali katerikoli pomožno snov zdravila Ramilife HCT, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatičnega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali AIIRA v preteklosti).
- Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).
- Pomembna obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza ledvične arterije edine delujoče ledvice.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara delovanja ledvic z očistkom kreatinina pod 30 ml/min pri nedializiranih bolnikih.
- Klinično pomembne elektrolitske motnje, ki se lahko po zdravljenju z zdravilom Ramilife HCT poslabšajo (glejte poglavje 4.4).
- Hudo okvarjeno delovanje jeter, hepatična encefalopatija.
- Sočasna uporaba zdravila Ramilife HCT in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindicirana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebne populacije

Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo

Bolniki z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron obstaja tveganje za pojav

akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, zlasti če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.

Pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron je treba pričakovati, zdravniški nadzor, vključno s spremljanjem krvnega tlaka, je potreben npr. pri bolnikih s/z:

- hudo hipertenzijo,
- dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem,
- hemodinamsko pomembno motnjo vtoka v levi prekat ali iztoka iz njega (npr. stenoza aortne ali mitralne zaklopke),
- enostransko stenoza ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico,
- pomanjkanjem tekočine ali soli ali možnostjo za takšno pomanjkanje (vključno z bolniki, ki dobivajo diuretike),
- cirozo jeter in/ali ascitesom,
- velikimi operacijami ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

Na splošno je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti dehidracijo, hipovolemijo ali pomanjkanje soli (vendar je treba pri bolnikih s srčnim popuščanjem ukrepe za odpravo teh motenj pazljivo pretehtati v primerjavi s tveganjem za volumsko preobremenitev).

Operacija

Priporočljivo je, da se zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze, kakršen je ramipril, prekine en dan pred operacijo, če je mogoče.

Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov v primeru akutne hipotenzije

Med uvodnim obdobjem zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

Primarni hiperaldosteronizem

Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ni zdravilo izbire za primarni hiperaldosteronizem. Če je kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida uporabljena pri bolniku s primarnim hiperaldosteronizmom, je treba natančno kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.

Starejši bolniki

Glejte poglavje 4.2

Bolniki z jetrnim obolenjem

Pri bolnikih z jetrnim obolenjem lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo.

Kontrole delovanja ledvic

Pred zdravljenjem in med njim je treba kontrolirati delovanje ledvic in odmerke ustrezno prilagoditi, zlasti v prvih tednih zdravljenja. Bolniki z okvaro ledvic potrebujejo posebej natančno spremljanje (glejte poglavje 4.2). Obstaja tveganje za okvaro delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali po presaditvi ledvice ali v primeru renovaskularne bolezni, vključno z bolniki s hemodinamsko pomembno enostransko stenoza ledvične arterije.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvičnim obolenjem lahko tiazidi sprožijo uremijo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavijo kumulativni učinki zdravilne učinkovine. Če se pojavi napredujoča okvara ledvic (ki se kaže z naraščanjem nebeljakovinskega dušika), je treba zdravljenje znova natančno pretehtati. V poštev pride prenehanje zdravljenja z diuretikom (glejte poglavje 4.3).

Neravnovesje elektrolitov

V ustreznih presledkih je treba redno kontrolirati elektrolite v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Med uporabo tiazidnih diuretikov se sicer lahko pojavi hipokaliemija, vendar lahko sočasno zdravljenje z ramiprilom zmanjša z diuretiki izzvano hipokaliemijo. Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, pri katerih se pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5). Prvo meritev koncentracije kalija

v plazmi je treba opraviti prvi teden po začetku zdravljenja. Če se izkaže, da je koncentracija kalija nizka, jo je treba korigirati.

Pojavi se lahko dilucijska hiponatriemija. Zmanjšanje koncentracije natrija je lahko uvodoma asimptomatsko, zato so nujne redne kontrole. Kontrole morajo biti pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija v urin; posledica je lahko hipomagneziemija.

Spremljanje elektrolitov: Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Ramilife HCT, so opažali hiperkaliemijo. Med bolniki, ki jih ogroža hiperkaliemija, so tisti z insuficienco ledvic, starejši bolniki (> 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabniki kalijevih soli, diuretikov, ki ohranjajo kalij, in drugih zdravil, ki zvišujejo kalij v plazmi, in bolniki z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutno srčno popuščanje, metabolična acidoza. Če se sočasna uporaba naštetih zdravil zdi primerna, so priporočljive redne kontrole kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje elektrolitov: Hiponatriemija

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone) in poznejšo hiponatriemijo so opazili pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z ramiprilom. Priporočljivo je redno spremljanje vrednosti natrija v serumu pri starejših in drugih bolnikih s tveganjem za hiponatriemijo.

Hepatična encefalopatija

Pri bolnikih z boleznijo jeter lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo. V primeru hepatične encefalopatije je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Hiperkalciemija

Hidroklorotiazid stimulira reabsorpcijo kalcija v ledvicah in lahko povzroči hiperkalciemijo. Zmota lahko preiskave delovanja obščitnic.

Angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, je bil opisan angioedem (glejte poglavje 4.8).

V primeru angioedema je treba zdravljenje z zdravilom Ramilife HCT prekiniti.

Nemudoma je treba uvesti nujno zdravljenje. Bolnika je treba opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odpustiti šele po popolnem izginotju simptomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Ramilife HCT, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Po prekinitvi jemanja ACE inhibitorjev, so simptomi intestinalnega angioedema izginili.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zavrtjem ACE se povečata verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene. Pred desenzibilizacijo pride v poštev prehodno prenehanje uporabe zdravila Ramilife HCT.

Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo/agranulocitozo, opisana je tudi depresija kostnega mozga.

Priporočljivo je kontrolirati belo krvno sliko, da bi odkrili morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočljive v začetnem obdobju zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sočasno kolagensko boleznijo (npr. eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Akutna miopija in glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid, sulfonamid, lahko povzroči idiosinkrazijsko reakcijo, ki lahko vodi v akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno zmanjšanje ostrine vida ali očesno bolečino in ponavadi nastopijo nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja

zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarni ukrep je takojšnje prenehanje jemanja hidroklorotiazida. V primeru, ko očesni tlak še vedno ni urejen, je nujno razmisliti o takojšnjem zdravniškem ali kirurškem zdravljenju. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkom zaprtega zakotja lahko vključujejo alergije na sulfonamid ali penicilin v anamnezi.

Etnične razlike

Zaviralci ACE angioedem pogosteje povzročijo pri bolnikih črne rase kot pri drugih rasah. Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi ramipril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras; verjetno zaradi večje prevalence hipertenzije z majhno koncentracijo renina pri hipertenzivni populaciji črne rase.

Športniki

Hidroklorotiazid lahko povzroči pozitiven rezultat analize na protidopinškem testu.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je lahko potrebna prilagoditev odmerkov insulina ali peroralnih antidiabetikov. Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je opisano zvišanje koncentracije holesterola in trigliceridov. Pri določenih bolnikih, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija ali se razvije protin.

Kašelj

Med uporabo zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilnost tega kašlja je, da je neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE kot je ramipril ali antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA), se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE/ AIIRA nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE/ AIIRA takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Drugo

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze. Poročali so o možnem poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteina majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba uporabiti

drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivnih sredstev.

Opozorila za uporabo

Kalijeve soli, diuretiki, ki ohranjajo kalij, in druge zdravilne učinkovine, ki zvišujejo kalij v krvi (vključno s takrolimusom, ciklosporinom): Pojavi se lahko hiperkaliemija, zato je treba natančno kontrolirati kalij v serumu.

Trimetoprim in njegova fiksna kombinacija s sulfametoksazolom (kotrimoksazol):

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE in trimetoprim oziroma njegovo fiksno kombinacijo s sulfametoksazolom (kotrimoksazol), so opazili povečano incidenco hiperkaliemije.

Zaviralci mTOR:

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, kot so zaviralci mTOR (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), je možno povečano tveganje za angioedem. Pri uvajanju zdravljenja je potrebna previdnost.

Antihipertenzivna zdravila (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno pitje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Pričakovati je treba večje tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (adrenalin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ramiprila: Priporočljivo je nadziranje krvnega tlaka. Poleg tega lahko hidroklorotiazid zmanjša učinek vazopresorskih simpatomimetikov.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi lahko spremenijo krvno sliko. Večja verjetnost hematoloških reakcij (glejte poglavje 4.4).

Litijeve soli: Zaviralci ACE lahko zmanjšajo izločanje litija, zato se lahko poveča toksičnost litija. Koncentracijo litija je treba kontrolirati. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in stopnjuje že tako večje tveganje za toksičnost litija ob zaviralcih ACE. Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida z litijem zato ni priporočljiva.

Antidiabetična zdravila, vključno z insulinom: Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija.

Hidroklorotiazid lahko oslabi učinek antidiabetičnih zdravil. Zato je v uvodnem obdobju sočasne uporabe priporočljivo posebno natančno kontroliranje glukoze v krvi.

Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina: Pričakovati je mogoče zmanjšanje antihipertenzivnega učinka zdravila Ramilife HCT. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in zviša kalij v krvi.

Peroralni antikoagulansi: Antikoagulantni učinek se lahko zaradi sočasne uporabe hidroklorotiazida zmanjša.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velika količina likviricije, odvajala (v primeru dolgotrajne uporabe) ter druga zdravila, ki delujejo kaliuretično ali zmanjšujejo koncentracijo kalija v plazmi: Večje tveganje za hipokaliemijo.

Pripravki digitalisa, zdravilne učinkovine, ki podaljšujejo interval QT, in antiaritmiki: Proaritmični toksični učinki se lahko v primeru elektrolitskih motenj (npr. hipokaliemije, hipomagneziemije) povečajo ali se zmanjša njihov antiaritmični učinek.

Metildopa: Možna je hemoliza.

Holestiramin in drugi enteralno uporabljeni ionski izmenjevalci: Manjša absorpcija hidroklorotiazida.

Sulfonamidne diuretike je treba vzeti vsaj eno uro pred temi zdravili ali od štiri do šest ur po teh zdravilih.

Mišični relaksanti kurarinske vrste: Možno povečanje in podaljšanje relaksantnega učinka na mišice.

Kalcijeve soli in zdravila, ki povečujejo koncentracijo kalcija v plazmi: V primeru sočasne uporabe hidroklorotiazida je treba pričakovati povečanje koncentracije kalcija v serumu, zato je treba kalcij v serumu natančno kontrolirati.

Karbamazepin: Tveganje za hiponatriemijo zaradi aditivnega učinka hidroklorotiazida.

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod: V primeru dehidracije zaradi diuretikov (vključno s hidroklorotiazidom) obstaja večje tveganje akutne okvare ledvic, zlasti med uporabo večje količine kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod.

Penicilin: hidroklorotiazid se izloča v distalnem tubulu in zmanjša izločanje penicilina.

Kinin: hidroklorotiazid zmanjša izločanje kinina.

Heparin: možen je dvig koncentracije kalija v serumu

Vildagliptin: Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralci ACE in vildagliptin je bila povečana incidenca angioedema.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Ramilife HCT ni priporočljivo v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4) in je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti: razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid lahko med dolgotrajno izpostavljenostjo v tretjem trimesečju nosečnosti povzroči fetoplacentno ishemijo in tveganje za upočasnitev rasti. Poleg tega so pri novorojenčkih, ki so bili izpostavljeni zdravilu kratek čas pred rojstvom poročali o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije.

Hidroklorotiazid lahko zmanjša volumen plazme in krvni pretok skozi maternico in placento.

Dojenje

Zdravilo Ramilife HCT je kontraindicirano med dojenjem.

Ramipril in hidroklorotiazid se v materinem mleku izločata v tolikšni meri, da so med uporabo terapevtskih odmerkov ramiprila in hidroklorotiazida pri doječi ženski verjetni učinki na dojenčka. O uporabi ramiprila med obdobjem dojenja ni dovolj podatkov. Uporabiti je treba druga zdravila, ki imajo uveljavljen varnostni profil med dojenjem. To še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v mleko. Uporaba tiazidov pri doječih materah med obdobjem dojenja je bila povezana z zmanjšanjem ali celo prenehanjem izločanja mleka. Pojavijo se lahko preobčutljivost na sulfonamidne zdravilne učinkovine, hipokaliemija in jedrni ikterus. Ker imata lahko obe zdravilni učinkovini resne neželene učinke na dojene otroke, se je treba odločiti, ali naj ženska prekine dojenje ali zdravljenje; pri tem je treba upoštevati pomen tega zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. nekateri simptomi znižanega krvnega tlaka, kot je omotica) lahko oslabijo bolnikovo zmožnost koncentracije in reagiranja in so zato nevarni v okoljih, v katerih so te zmožnosti posebej pomembne (npr. pri upravljanju vozil ali strojev). To se lahko zgodi zlasti na začetku zdravljenja ali po prehodu z drugih zdravil. Več ur po prvem odmerku ali poznejših povečanih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Kar zadeva varnostni profil, se med uporabo kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida pojavljajo neželeni učinki, povezani s hipotenzijo in/ali pomanjkanjem tekočine zaradi povečane diureze. Zdravilna učinkovina ramipril lahko povzroči trdovraten suh kašelj, zdravilna učinkovina hidroklorotiazid pa poslabšanje presnove glukoze, lipidov in sečne kisline. Zdravilni učinkovini imata nasprotujoč si učinek na kalij v plazmi. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem ali anafilaktična reakcija, okvara ledvic ali jeter, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija/agranulocitoza.

Neželeni učinki so po pogostosti razvrščeni v naslednje skupine:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Ni znano
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		zmanjšanje števila levkocitov, zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, hemolitična anemija, zmanjšanje števila trombocitov		odpoved kostnega mozga, nevtropenija, vključno z agranulocitozo, pancitopenija, eozinofilija, hemokonzentracija zaradi pomankanja tekočine
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije na ramipril ali anafilaktična reakcija na hidroklorotiazid, zvišanje protijedrnih protiteles

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Ni znano
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>				Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	neustrezna urejenost sladkorne bolezni, zmanjšanje tolerance za glukozo, zvišanje glukoze v krvi, zvišanje sečne kisline v krvi, poslabšanje protina, zvišanje holesterola in/ali trigliceridov v krvi zaradi hidroklorotiazida	anoreksija, zmanjšanje teka znižanje kalija v krvi, žeja zaradi hidroklorotiazida	zvišanje kalija v krvi zaradi ramiprila	znižanje natrija v krvi, glikozurija, metabolična alkaloz, hipokloremija, hipomagneziemija, hiperkalciemija, dehidracija zaradi hidroklorotiazida
<i>Psihiatrične motnje</i>		depresivno razpoloženje, apatija, anksioznost, živčnost, motnje spanja, vključno z zaspanostjo		stanje zmedenosti, nemir, motnje pozornosti
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica	vrtočlavinica, parestezije, tremor, motnja ravnotežja, pekoč občutek, dizgevizija, agevizija		cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako, okvara psihomotoričnih sposobnosti, parozmija
<i>Očesne bolezni</i>		motnja vida, vključno z zamegljenim vidom, konjunktivitis		ksantopsija, zmanjšano soljenje zaradi hidroklorotiazida, akutni glavkom z zaprtim zakotjem zaradi hidroklorotiazida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		tinitus		okvara sluha
<i>Srčne bolezni</i>		ishemija miokarda, vključno z angino pektoris, tahikardija,		miokardni infarkt

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Ni znano
		aritmija, palpitacije, periferni edemi		
<i>Žilne bolezni</i>		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, zardevanje		tromboza ob hudem pomanjkanju tekočine, žilna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov pojav, vaskulitis
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	neproductiven dražeč kašelj, bronhitis	sinuzitis, dispneja, zamašenost nosu		bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, alergijski alveolitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi hidroklorotiazida
<i>Bolezni prebavil</i>		vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v trebuha, dispepsija, gastritis, navzea, zaprtje gingivitis zaradi hidroklorotiazida	bruhanje, aftozni stomatitis, glositis, driska, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta	pankreatitis (zelo redko so bili med zdravljenjem z zaviralci ACE opisani primeri s smrtnim izidom), zvišanje pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesa, sialoadenitis zaradi hidroklorotiazida
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		holestatski ali citolični hepatitis (zelo redko s smrtnim izidom), zvišanje jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina kalkulozni holecistitis zaradi hidroklorotiazida		akutna odpoved jeter, holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		angioedem: zelo redko se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo, psoriaziformni dermatitis,		toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus,

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Ni znano
		hiperhidroza, izpuščaj, zlasti makulopapulozen, srbenje, alopecija		poslabšanje psoriaze, eksfoliativni dermatitis, fotosenzibilnostna reakcija, oniholiza, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, urtikarija sistemski eritematozni lupus zaradi hidroklorotiazida
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		mialgija		artralgija, spazmi mišic, šibkost mišic, mišično-skeletna togost, tetanija zaradi hidroklorotiazida
<i>Bolezni sečil</i>		okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi		poslabšanje obstoječe proteinurije, intersticijski nefritis zaradi hidroklorotiazida
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		Prehodna erektilna disfunkcija		manjši libido, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost, astenija	bolečina v prsih, pireksija		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE vključujejo čezmerno periferno vazodilatacijo (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardijo, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, motnje srčnega ritma, okvare zavesti, vključno s komo, cerebralne konvulzije, pareze in paralitični ileus.

Pri predisponiranih bolnikih (npr. tistih s hiperplazijo prostate) lahko preveliko odmerjanje

hidroklorotiazida izzove akuten zastoj urina.

Bolnika je treba natančno nadzirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Med priporočljivimi ukrepi so primarna detoksifikacija (izpiranje želodca, uporaba adsorbensov) in ukrepi za obnovitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo adrenergičnih agonistov alfa 1 ali angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, se s hemodializo slabo odstrani iz splošnega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki. Oznaka ATC: C09BA05

Mehanizem delovanja

Ramipril

Aktivni presnovek ramiprila, ramiprilat, zavira encim dipeptidilkarboksipeptidazo I (sinonima: angiotenzinska konvertaza, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivih katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivno vazokonstriktorsko snov angiotenzin II ter razgradnjo aktivnega vazodilatatorja bradikininina. Manjše nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikininina povzročita vazodilatacijo.

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša sproščanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je bil manjši pri hipertenzivnih bolnikih črne rase (osebe afro-karibskega porekla, po navadi nizkoreninska hipertenzivna populacija), kot pri bolnikih drugih ras.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Inhibira reabsorpcijo natrija in klorida v distalnih tubulih. Povečano ledvično izločanje teh ionov spremlja povečano izločanje urina (zaradi osmotske vezave vode). Izločanje kalija in magnezija se poveča, izločanje sečne kisline pa se zmanjša. Možni mehanizmi antihipertenzivnega delovanja hidroklorotiazida bi lahko bili: spremenjeno ravnovesje natrija, zmanjšanje volumna zunajcelične vode in plazme, spremembe žilne upornosti v ledvicah ali zmanjšan odziv na noradrenalin in angiotenzin II.

Farmakodinamični učinki

Ramipril

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Praviloma ni klinično pomembnih sprememb ledvičnega pretoka plazme in hitrosti glomerularne filtracije. Uporaba ramiprila pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak v ležečem in stoječem položaju, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvence.

Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka se pri večini bolnikov pojavi približno 1 do 2 uri po peroralni uporabi. Največji učinek posamičnega odmerka je običajno dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka običajno traja 24 ur.

Največji antihipertenzivni učinek trajnega zdravljenja z ramiprilom je praviloma opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

Nenadna prekinitvev ramiprila ne povzroči hitrega in čezmernega obratnega zvišanja krvnega tlaka.

Hidroklorotiazid

S hidroklorotiazidom se začetek diureze pojavi po 2 urah, učinek je največji po približno 4 urah, delovanje pa traja približno 6 do 12 ur.

Začetek antihipertenzivnega delovanja se pojavi po 3 do 4 dneh in lahko traja do en teden po

prekinitvi zdravljenja.

Učinek na znižanje krvnega tlaka spremlja rahlo povečanje filtracijske frakcije, ledvične žilne upornosti in aktivnosti renina v plazmi.

Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazida

V kliničnih preskušanjih je kombinacija znižala krvni tlak bolj kot vsako od obeh zdravil posamezno. Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazida do neke mere odpravlja izgubljanje kalija, ki spremlja tiazidne diuretike - verjetno zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika povzroči sinergističen učinek in tudi zmanjša tveganje hipokaliemije, ki jo povzroči diuretik sam.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova

Ramipril

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil: največjo plazmsko koncentracijo doseže v eni uri. Na podlagi pojavljanja v urinu je delež absorpcije vsaj 56 %; prisotnost hrane v prebavilih nanj ne vpliva bistveno. Biološka uporabnost aktivnega presnovka ramiprilata je po peroralni uporabi 2,5 mg in 5 mg ramiprila 45 %.

Ramiprilat, edini aktivni presnovek ramiprila, doseže največjo plazemsko koncentracijo v 2 do 4 urah po zaužitju ramiprila. Po uporabi običajnih odmerkov in odmerjanju enkrat na dan doseže ramiprilat koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi približno četrty dan zdravljenja z ramiprilom.

Porazdelitev

Vezava ramiprila na serumske beljakovine je približno 73 % in ramiprilata približno 56 %.

Biotransformacija

Ramipril se skoraj povsem presnovi v ramiprilat ter v diketopiperazinski ester, diketopiperazinsko kislino in glukuronida ramiprila in ramiprilata.

Izločanje

Izločanje presnovkov je predvsem skozi ledvice. Plazemske koncentracije ramiprilata se zmanjšujejo v več fazah. Zaradi močne, saturabilne vezave na ACE in počasne disociacije z encima ima ramiprilat podaljšano terminalno eliminacijsko fazo pri zelo majhni plazemski koncentraciji. Efektivni razpolovni čas koncentracij ramiprilata po večkratni uporabi ramiprila enkrat na dan je pri odmerkih od 5 do 10 mg ramiprila od 13 do 17 ur, pri manjših odmerkih (od 1,25 do 2,5 mg) pa je daljši. Razlika je povezana s saturabilno kapaciteto encima za vezavo ramiprilata.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Ledvično izločanje ramiprilata je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic zmanjšano; ledvični očistek ramiprilata je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija ramiprilata v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je presnova ramiprila v ramiprilat upočasnjena zaradi manjše aktivnosti jetrnih esteraz. Koncentracija ramiprila v plazmi teh bolnikov je zato povečana. Vendar se največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih ne razlikuje od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Dojenje:

Enkratni peroralni odmerek 10 mg ramiprila ni povzročil merljive koncentracije v materinem mleku. Učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Po peroralni uporabi se približno 70 % hidroklorotiazida absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v plazmi doseže hidroklorotiazid v 1,5 do 5 urah.

Porazdelitev

Vezava hidroklorotiazida na beljakovine v plazmi je 40 %.

Biotransformacija

Presnova hidroklorotiazida v jetrih je zanemarljiva.

Izločanje

Hidroklorotiazid se skoraj popolnoma (> 95 %) odstrani v nespremenjeni obliki skozi ledvice. V 24 urah se izloči od 50 do 70 % posamičnega peroralnega odmerka. Razpolovni čas izločanja je od 5 do 6 ur.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2)

Izločanje hidroklorotiazida skozi ledvice je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in ledvični očistek hidroklorotiazida je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija hidroklorotiazida v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih s cirozo jeter se farmakokinetika hidroklorotiazida ni bistveno spremenila. Farmakokinetika hidroklorotiazida ni raziskana pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Ramipril in hidroklorotiazid

Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazida ne vpliva na njuno biološko uporabnost. Kombinirano zdravilo lahko obravnavamo kot bioekvivalentno zdraviloma, ki vsebujeta posamezni sestavini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in miših kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ni imela akutnih toksičnih učinkov do 10.000 mg/kg. Študije uporabe ponavljajočih se odmerkov pri podganah in opicah so odkrile le

motnje v ravnovesju elektrolitov.

Študije mutagenosti in kancerogenosti kombinacije obeh učinkovin niso bile izvedene, ker študije posameznih učinkovin niso odkrile tveganja.

Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih so pokazale, da je kombinacija nekoliko bolj toksična kot vsaka sestavina zase, vendar nobena teh študij ni pokazala, da bi imela kombinacija teratogen učinek.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

kalcijev sulfatdihidrat (E516)

predgelirani koruzni škrob

natrijev stearilfumarat

črni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (aluminij/aluminij).

Pretisni omoti: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður

Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/01926/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20. 09. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 16.06.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.06.2016