

1. IME ZDRAVILA

Ramilife HCT 2,5 mg/12,5 mg tablete

Ramilife HCT 5 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ramilife HCT 2,5 mg/12,5 mg

Ena tableta vsebuje 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ramilife HCT 5 mg/25 mg

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta zdravila Ramilife HCT 2,5 mg/12,5 mg vsebuje 64,5 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta zdravila Ramilife HCT 5 mg/25 mg vsebuje 129 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Ramilife HCT 2,5 mg/12,5 mg : Bele do skoraj bele neobložene, ploščate tablete v obliki kapsule, velikosti 4 x 8 mm z razdelilno zarezo na eni strani in z oznako "12.5".

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Ramilife HCT 5 mg/25 mg: Bele ali skoraj bele neobložene, ploščate tablete v obliki kapsule, velikosti 5 x 10 mm z razdelilno zarezo na stranskih robovih in na eni strani in z oznako "25".

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

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 dnevni odmerek je 10 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida.

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 kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida, in sicer po uporabi samega ramiprila. Največji dovoljeni dnevni odmerek je 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida.

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 za takšne bolnike 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 bolniki

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

Pediatrična populacija

Zdravilo 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, po navadi 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).

Tablete Ramilife HCT je treba zaužiti cele s tekočino. Tablet se ne sme zgristi ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerikoli zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali katerokoli pomožno snov 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 bolnikih, ki niso na dializi;

- klinično pomembne elektrolitske motnje, ki se lahko po zdravljenju s Ramilife HCT poslabšajo (glejte poglavje 4.4);
- hudo okvarjeno delovanje jeter, hepatična encefalopatija;
- sočasna uporaba zdravila Ramilife HCT in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebne populacije

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE, kakršen je ramipril, ali antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) se med nosečnostjo ne sme začeti. 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).

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 akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zaviranja delovanja 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 npr. pri bolnikih s/z:

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

Takšni bolniki potrebujejo zdravniški nadzor, vključno s kontroliranjem krvnega tlaka.

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

Če je mogoče, je treba zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze, kakršen je ramipril, prekiniti en dan pred operacijo.

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 boleznijo jeter

Pri bolnikih z boleznijo jeter 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 odmerek 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 ustrezno enostransko stenozo ledvične arterije.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z boleznijo ledvic 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, ki se jim 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 urinu; posledica je lahko hipomagneziemija.

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).

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.

Hiperkalcemija

Hidroklorotiazid stimulira reabsorpcijo kalcija v ledvicah in lahko povzroči hiperkalcemijo. Zmoti 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, je opisan intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju). Po prekinitvi jemanja zaviralcev ACE, 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 miopatija in glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid in lahko povzroči idiosinkrazijsko reakcijo, ki lahko vodi v akutno prehodno miopatijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno zmanjšanje ostrine vida ali očesno bolečino in ponavadi nastopijo nekaj ur do 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 treba nujno razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja lahko vključujejo zgodovino alergije za sulfonamid ali penicillin.

Etnične razlike

Zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. 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 na glukozo. Pri sladkornih bolnikih je lahko potrebna prilagoditev odmerkov insulina ali peroralnih antidiabeticov. 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.

Drugo

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze. Opisano je možno poslabšanje ali aktiviranje 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 zdravnika 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.

Laktoza

Vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

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 antihipertenzivov.

Opozorila za uporabo

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 pogostostjo 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).

Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in druge zdravilne učinkovine, ki zvišujejo kalij v krvi (vključno z antagonisti angiotenzina II, 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 sočasno jemali zaviralce ACE in trimetoprim oziroma njegovo fiksno kombinacijo s sulfametoksazolom (kotrimoksazol), so opazili povečano incidenco za hiperkaliemijo.

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 hipotenzije (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 toksični učinki litija povečajo. Koncentracijo litija je treba kontrolirati. *Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in stopnjuje že tako večje tveganje za toksične učinke 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 antidiabetični učinek teh 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 poslabšanja delovanja ledvic in zviša koncentracijo kalija 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 hipokaliemije.

Pripravki digitalisa, zdravilne učinkovine, ki podaljšujejo interval QT, in antiaritmiki:

Proaritmčni toksični učinki se lahko v primeru elektrolitskih motenj (npr. hipokaliemije, hipomagneziemije) povečajo ali se zmanjša njihov antiaritmčni učinek.

Metildopa:

Možna je hemoliza.

Holestiramin in drugi enteralno uporabljeni ionski izmenjevalci:

Manjša absorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidne diuretike je treba vzeti vsaj eno uro pred 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 hiponatriemije 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 so sočasno jemali zaviralce ACE in vildagliptin je bila ugotovljena povečana incidence za angioedem.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Ramilife HCT ni priporočljivo jemati 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 prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE/antagonistom receptorjev angiotenzina II (AIIRA) 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 poglavje 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 poročali o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih ki so bili zdravljeni izpostavljeni blizu roka poroda. Hidroklorotiazid lahko zmanjša volumen plazme in krvni pretok skozi maternico in placento.

Dojenje

Zdravilo Ramilife HCT je kontraindicirano med obdobjem dojenja.

Ramipril in hidroklorotiazid se v materino mleko 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, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so boljše ugotovljene. To še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materino mleko. Uporaba tiazidov pri doječih materah med obdobjem dojenja je bila povezana z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka. Pojavijo se lahko preobčutljivost na zdravilne učinkovine, izpeljane iz sulfonamidov, 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 okoliščinah, 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 povečanjih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Kar zadeva varnostne značilnosti, se med uporabo kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida pojavljajo neželeni učinki, povezani s hipotenzijo in/ali pomanjkanjem tekočine zaradi večje 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 pogostnosti 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 ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti 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 hemokonzracija zaradi pomankanja tekočine |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> | | | | anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije na ramipril ali anafilaktične reakcije na hidroklorotiazid, zvišanje protijedrnih protiteles |
| <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 alkalozia, hipokloremija, hipomagneziemija, hiperkalcemija, 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 | vrtočlavica, 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, manjše solzenje 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 pectoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi | | miokardni infarkt |
| <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 trebuhu, 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 črevesja sialoadenitis zaradi hidroklorotiazida |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i> | | holestatski ali citolitični hepatitis (zelo redko s smrtnim izidom), zvišanje jetrnih encimov in/ali konjugiranega | | akutna odpoved jeter, holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | bilirubina kalkulozni holecistitis zaradi hidroklorotiazida | | |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i> | | angioedem: zelo redko se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo, psoriaziformni dermatitis, hiperhidroza, izpuščaj, zlasti makulo- papulozen, srbenje, alopecija | | toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriazе, 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 zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Med simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, 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 vazodilatatorja bradikinina. Manjše nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikinina 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 tiaziden 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 leže in stoje, 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 po navadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka po navadi 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 prekinitev ramiprila ne povzroči hitrega in čezmernega obratnega zvišanja ("rebound") 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 hidroklorotiazid 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 antagoniste 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 plazmsko 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.

Odstranjevanje

Presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Plazemska koncentracija ramiprilata se zmanjšuje 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 koncentracije 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.

Dojenje:

Enkratni peroralni odmerek ramiprila ni povzročil merljive koncentracije ramiprila in njegovih metabolitov v materinem mleku.

Učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in 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 in koncentracija ramiprila v plazmi teh bolnikov je povečana. Vendar se največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih ne razlikuje od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

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.

Eliminacija

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

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2)

Ledvično izločanje hidroklorotiazida 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

koruzni škrob, delno predgeliran
natrijev stearilfumarat
natrijev hidrogenkarbonat
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat

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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminij/aluminij).

Vsebnik za tablete (PP; securitainer) s sušilnim sredstvom in plastično zaporko (LDPE).

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98 in 100 tablet.

Vsebniki za tablete: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 in 100 tablet.

Na trgu 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 Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78, IS – 220 Hafnarfjörður

Islandija

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

2,5 mg/12,5 mg

V pretisnem omotu:

H/08/01315/001 (1 x 10 tablet)

H/08/01315/002 (3 x 10 tablet)

H/08/01315/003 (10 x 10 tablet)

H/08/01315/004 (14 tablet)

H/08/01315/005 (20 tablet)

H/08/01315/006 (28 tablet)

H/08/01315/007 (42 tablet)

H/08/01315/008 (50 tablet)

H/08/01315/009 (56 tablet)

H/08/01315/010 (60 tablet)

H/08/01315/011 (98 tablet)

V vsebniku za tablete:

H/08/01315/012 (10 tablet)

H/08/01315/013 (14 tablet)

H/08/01315/014 (20 tablet)

H/08/01315/015 (28 tablet)

H/08/01315/016 (30 tablet)

H/08/01315/017 (42 tablet)

H/08/01315/018 (50 tablet)

H/08/01315/019 (98 tablet)

H/08/01315/020 (100 tablet)

5 mg/25 mg

V pretisnem omotu:

H/08/01315/021 (1 x 10 tablet)

H/08/01315/022 (3 x 10 tablet)

H/08/01315/023 (10 x 10 tablet)

H/08/01315/024 (14 tablet)

H/08/01315/025 (20 tablet)

H/08/01315/026 (28 tablet)

H/08/01315/027 (42 tablet)

H/08/01315/028 (50 tablet)

H/08/01315/029 (56 tablet)

H/08/01315/030 (60 tablet)

H/08/01315/031 (98 tablet)

V vsebniku za tablete:

H/08/01315/032 (10 tablet)

H/08/01315/033 (14 tablet)

H/08/01315/034 (20 tablet)

H/08/01315/035 (28 tablet)

H/08/01315/036 (30 tablet)

H/08/01315/037 (42 tablet)

H/08/01315/038 (50 tablet)

H/08/01315/039 (98 tablet)

H/08/01315/040 (100 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.09.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 02.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 6. 2016