

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

2,5 mg/12,5 mg

CoRamipril TEVA 2,5 mg/12,5 mg tablete

5 mg/25 mg

CoRamipril TEVA 5 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2,5 mg/12,5 mg

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

5 mg/25 mg

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela tableta v obliki kapsule z razdelilno zarezo na obeh straneh ter vtisnjenim znakom »R« na eni in »H« na drugi strani razdelilne zareze.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Ta kombinacija fiksnih odmerkov je indicirana za uporabo pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan s samim ramiprilom ali samim hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo CoRamipril TEVA je priporočljivo jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času, po navadi zjutraj.

Tableto je mogoče vzeti pred obrokom, med njim ali po njem, ker uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2). Zdravilo je potrebno zaužiti s tekočino. Zdravila se ne sme zgristi ali zdrobiti.

Odrasli bolniki

Odmerek je potrebno prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegov profil (glejte poglavje 4.4) ter urejenost krvnega tlaka. Jemanje fiksne kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida je priporočeno šele po titraciji z eno od posameznih učinkovin.

Zdravljenje z zdravilom CoRamipril TEVA je potrebno začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo.

Če je potrebno, je odmerek mogoče postopoma povečevati, da bi dosegli ciljni krvni tlak; največji dovoljeni odmerek je 10 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida na dan.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki, ki se zdravijo z diuretiki

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki, se lahko po uvedbi tega zdravila pojavi hipotenzija, zato je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja z ramiprilom /hidroklorotiazidom je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka diuretika ali prenehanju zdravljenja z njim.

Bolniki z ledvično okvaro

Zdravilo CoRamipril TEVA je zaradi sestavine hidroklorotiazid kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic lahko potrebujejo manjše odmerke ramiprila/hidroklorotiazida. Bolniki s kreatininskim očistkom 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 okvarjenim delovanjem jeter je potrebno zdravljenje z zdravilom CoRamipril TEVA uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom; največji dnevni odmerek je 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Zdravilo CoRamipril TEVA je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerekoli druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali katerokoli pomožno snov tega zdravila (glejte poglavje 6.1),
- angioedem v anamnezi (hereditarni, idiopatični ali angioedem zaradi zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v preteklosti),
- zunajtelesna zdravljenja, ki povzročijo stik krvi 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 ledvične funkcije pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 30 ml/min, ki niso na dializi,
- klinično pomembne elektrolitske motnje, ki se lahko poslabšajo po zdravljenju z zdravilom CoRamipril TEVA (glejte poglavje 4.4),
- huda okvara jetna funkcija, hepatična encefalopatija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebneskupine bolnikov

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE, kot je ramipril ali antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) se ne sme uvesti 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. Če je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje z zaviralci ACE / AIIRA takoj prekiniti in če je primerno, uvesti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo

- Bolniki z močno aktiviranim reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskim sistemom:
Pri bolnikih z močno aktiviranim reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskim sistemom obstaja tveganje za izrazit akuten padec krvnega tlaka in poslabšanja ledvične funkcije zaradi zaviralca ACE, zlasti če je bil zaviralec ACE ali sočasni predpisani diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.
Pomembno aktivacijo reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema je treba pričakovati in uvesti medicinski nadzor, ki vključuje merjenje krvnega tlaka na primer pri:
 - bolnikih s hudo hipertenzijo,
 - bolnikih z dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem,
 - bolnikih s hemodinamično pomembno motnjo dotoka v levi prekat ali odtoka iz njega (npr. stenozo aortne ali mitralne zaklopke),
 - bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in delujočo drugo ledvico,
 - bolnikih s pomanjkanjem soli ali možnostjo, da pride do pomanjkanje soli (tudi pri bolnikih, ki dobivajo diuretike),
 - bolnikih s cirozo jeter in/ali ascitesom,
 - ter pri bolnikih med zahtevnimi operacijami in pri bolnikih, ki dobivajo anestetike, ki povzročijo hipotenzijo.Običajno je potrebno pred začetkom zdravljenja pri bolnikih odpraviti dehidracijo, hipovolemijo ali pomanjkanje soli (pri bolnikih s srčnim popuščanjem je potrebno ukrepe za odpravo teh motenj pazljivo pretehtati v primerjavi s tveganjem za volumsko preobremenitev).
- Operacije
Če je mogoče, je potrebno zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze, kakršen je ramipril, prekiniti en dan pred operacijo.
- Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov pri akutni hipotenziji:
Med uvajanjem zdravila je potreben poseben zdravniški nadzor.

Primarni hiperaldosteronizem

Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ni primarna oblika zdravljenja primarnega hiperaldosteronizma. Če je kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida uporabljena pri bolniku s primarnim hiperaldosteronizmom, je potrebno natančno nadzorovati koncentracijo kalija v plazmi.

Starejši bolniki

Glejte poglavje 4.2.

Bolniki z boleznijo jeter

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

Nadziranje ledvične funkcije

Pred zdravljenjem in med njim je potrebno nadzirati ledvično funkcijo in odmerek ustrezno prilagoditi, zlasti v prvih tednih zdravljenja. Bolniki z ledvično okvaro potrebujejo posebej natančno spremljanje (glejte poglavje 4.2). Obstaja tveganje za okvaro ledvične funkcije, zlasti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali po presaditvi ledvice.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično boleznijo lahko tiazidi sprožijo uremijo. Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo se lahko pojavijo kumulativni učinki zdravilne učinkovine. Če se pojavi napredujoča ledvična okvara, ki se kaže v povečani količini nebeljakovinskega dušika, je potrebno znova natančno pretehtati način zdravljenja. Upoštevati je potrebno tudi možnost prenehanja zdravljenja z diuretikom (glejte poglavje 4.3).

Elektrolitsko neravnovesje

Potrebno je občasno spremljanje ravni elektrolitov 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 jemanjem 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 z jetrno cirozo, bolnikih, pri katerih se pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne dobivajo dovolj elektrolitov in pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH (glejte poglavje 4.5). Prvo meritev plazemske koncentracije kalija je potrebno opraviti v prvem tednu zdravljenja. Če je koncentracija kalija nizka, jo je potrebno korigirati. Pojavi se lahko dilucijska hiponatriemija. Zmanjšanje koncentracije natrija je uvodoma lahko asimptomatsko, zato je potrebno ravni redno nadzorovati. Nadzor mora biti pogostejši pri starejših bolnikih in pri bolnikih s cirozo. Pokazalo se je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, kar je lahko posledica hipomagneziemije.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so ugotovili pojav hiperkaliemije. Tveganje za pojav hiperkaliemije je prisotno pri bolnikih z ledvično insuficienco, starejših bolnikih (več kot 70 let), bolnikih z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabnikih kalijevih soli, diuretikov, ki ohranjajo kalij in drugih zdravil, ki zvišujejo reven kalija v plazmi in bolnikih z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutno srčno popuščanje in presnovna acidoza. Če je sočasno jemanje zgoraj naštetih zdravil primerno, je priporočljivo redno nadziranje vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hepatična encefalopatija

Pri bolnikih z jetrno boleznijo lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo. Pri hepatični encefalopatiji je potrebno zdravljenje takoj prekiniti.

Hiperkalcemija

Hidroklorotiazid spodbuja reabsorpcijo kalcija v ledvicah in lahko povzroči hiperkalcemijo. Vpliva lahko na preiskave delovanja obščitnic.

Angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so poročali o pojavu angioedema (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavi angioedem, je potrebno prekiniti zdravljenje z zdravilom CoRamipril TEVA.

Nemudoma je potrebno uvesti nujno zdravljenje. Bolnika je potrebno opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odпустiti šele potem, ko simptomi popolnoma izginejo.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, so poročali o pojavu intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.8). Pri teh bolnikih se je pojavila bolečina v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju).

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zavrtjem ACE se povečata verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene. Pred desenzibilizacijo je potrebno premisliti o začasnem prenehanju zdravljenja zdravila CoRamipril TEVA.

Nevtropenija, agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo ali agranulocitozo, poročali pa so tudi o depresiji kostnega mozga. Priporočljivo je nadzorovati število belih krvnih celic zaradi lažjega pojava morebitne levkopenije. Bolj pogosto spremljanje bolnikov je priporočljivo na začetku zdravljenja in pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo ali s sočasno kolagensko boleznijo (npr. z eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter pri tistih bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Etnične razlike

Zaviralci ACE povzročijo angioedem pogosteje pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

Tako kot drugi zaviralci ACE, je lahko tudi ramipril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras; morda zaradi večje prevalence hipertenzije z majhno koncentracijo renina pri bolnikih 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 sladkornih bolnikih je morda potrebno prilagoditi odmerke insulina ali peroralnih antidiabetikov. Prikrita sladkorna bolezen lahko postane očitna med zdravljenjem s tiazidi.

Zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je povezano z zvišanjem ravni holesterola in trigliceridov. .

Pri določenih bolnikih, ki jemljejo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija ali protin.

Kašelj

Med jemanjem zaviralcev ACE so poročali o pojavu kašlja. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je potrebno upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

Drugo

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih z alergijsko ali bronhialno astmo v anamnezi kot pri bolnikih brez takšne anamneze. Poročali so o možnem poslabšanju ali sprožitvi sistemskega eritematoznega lupusa.

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 potrebno uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov.

Opozorila za uporabo

Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki varčujejo kalij in druga zdravila, ki zvišujejo plazemsko koncentracijo kalija (vključno z AIIRA, trimetoprimom, takrolimusom, ciklosporinom)

Pojavi se lahko hiperkaliemija, zato je potrebno natančno kontrolirati vrednosti kalija v serumu.

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 potrebno večje tveganje za pojav hipotenzije (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (epinefrin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ramiprila

Priporočljivo je nadziranje krvnega tlaka.

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 potrebno nadzorovati. Sočasna jemanje 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 inzulinom

Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija. Hidroklorotiazid lahko oslabi učinek zdravil proti sladkorni bolezni. Zato je v uvodnem obdobju sočasnega jemanja priporočljivo posebno natančno kontrolirati glukozo v krvi.

Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina

Pričakovati je mogoče zmanjšanje antihipertenzivnega učinka zdravila CoRamipril TEVA. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja in povečanje koncentracije kalija v krvi.

Peroralni antikoagulanti

Antikoagulantni učinek se lahko zaradi sočasnega jemanja hidroklorotiazida zmanjša.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velika količina likviricije, odvajala (v primeru dolgotrajne uporabe) ter druga zdravila, ki delujejo kaliuretično ali zmanjšujejo plazemsko koncentracijo kalija v plazmi

Večje tveganje za hipokaliemijo.

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

Njihovi proaritmični toksični učinki se lahko v primeru prisotnosti elektrolitskih motenj (npr. hipokaliemije, hipomagneziemije) povečajo ali se zmanjša njihov antiaritmični učinek.

Metildopa

Možna je hemoliza.

Holestiramin in drugi enteralno uporabljeni ionski izmenjevalci

Zmanjšana 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

Možna je okrepitev in podaljšanje relaksantnega učinka na mišice.

Kalcijeve soli in zdravila, ki povečujejo plazemsko koncentracijo kalcija

Pri sočasnem jemanju hidroklorotiazida je mogoče pričakovati povečanje serumske koncentracija kalcija, zato je potrebno natančno nadzorovati vrednosti kalcija v serumu.

Karbamazepin

Tveganje za pojav hiponatriemije zaradi aditivnega učinka hidroklorotiazida.

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod

Pri dehidraciji zaradi diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, obstaja večje tveganje za akutno ledvično okvaro, zlasti pri uporabi večje količine kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod.

Penicilin

Hidroklorotiazid se izloča v distalnih tubulih in zmanjša izločanje penicilina.

Kinin

Hidroklorotiazid zmanjša izločanje kinina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila CoRamipril TEVA v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je kontraindicirana (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 ljudeh (zmanjšana ledvična funkcija, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčkih (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje. Novorojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je potrebno pozorno spremljati za pojav hipotenzije, oligurije in hipekaliemije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V primerih dolgotrajnejše izpostavljenosti hidroklorotiazidu med tretjim trimesečjem nosečnosti, lahko le-ta povzroči fetoplacentalno ishemijo in tveganje za zavrtje rasti. V redkih primerih so poročali tudi o pojavu hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojencih, če so bili zdravilu izpostavljeni tik pred rojstvom. Hidroklorotiazid lahko zmanjša volumen plazme in krvni pretok skozi maternico in placento.

Zdravljenje z zdravilom CoRamipril Teva je med dojenjem kontraindiciran.

V mleku doječe matere se izloči toliko ramiprila in hidroklorotiazida, da so med jemanjem terapevtskih odmerkov verjetni učinki na dojenčka. O uporabi ramiprila v obdobju dojenja ni dovolj podatkov. Uporabiti je treba druga zdravila, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so bolj ugotovljene. To še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materinem mleku. 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 se prekine dojenje ali zdravljenje. Pri tem je potrebno 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 zmožnost koncentracije in reagiranja in so torej 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 povečanih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Varnostni profil kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida vključuje pojav neželenih učinkov, povezanih s hipotenzijo in/ali pomanjkanjem tekočine zaradi večje diureze. Zdravilna učinkovina ramipril lahko povzroči trdovraten suh kašelj, zdravilna učinkovina hidroklorotiazid pa lahko povzroči poslabšanje presnove glukoze, lipidov in sečne kisline. Zdravilni učinkovini imata nasproten učinek na kalij v plazmi. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem ali anafilaktična reakcija, okvarjeno delovanje ledvic ali jeter, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija ali agranulocitoza.

Neželeni učinki so opredeljeni po naslednjem dogovoru:

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.

	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Zelo redki</i>	<i>Neznani</i>
<i>Srčne bolezni</i>		ishemija miokarda, vključno z angino pectoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi		miokardni infarkt
<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 hemokoncentracija zaradi pomanjkanja tekočine
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica	vrtočlavlava, parestezija, 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
<i>Ušesne bolezni,</i>		tinitus		okvara sluha

<i>vključno z motnjami labirinta</i>				
<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 smrtni primeri), zvišanje pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesa, sialoadenitis zaradi hidroklorotiazida
<i>Bolezni sečil</i>		ledvična okvara, vključno z akutno ledvično odpovedjo, večje izločanje urina, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi		poslabšanje obstoječe proteinurije, intersticijski nefritis zaradi hidroklorotiazida
<i>Bolezni kože in podkožja³</i>		angioedem: zožitev dihal zaradi angioedema se zelo redko konča s smrtjo, psoriaziformni dermatitis, hiperhidroza, izpuščaj, zlasti makulopapulozni, srbenje, alopecija		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriarze, ekfoliativni dermatitis, fotosenzibilnostna reakcija, oniholiza, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, urtikarija, sistemski eritematozni lupus zaradi hidroklorotiazida
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema</i>		mialgija		artralgija, mišični krči, šibkost mišic, mišično-skeletna togost, tetanija zaradi hidroklorotiazida
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	neustrezna urejenost sladkorne bolezni, zmanjšanje tolerance za glukozo, zvišanje glukoze v krvi, zvišanje sečne kisline v krvi,	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, hiperkalcemija, dehidracija zaradi hidroklorotiazida

	poslabšanje protina, zvišanje holesterola in/ali trigliceridov v krvi zaradi hidroklorotiazida			
<i>Žilne bolezni</i>		hipotenzija, zmanjšanje ortostatskega krvnega tlaka, sinkopa, zardevanje		tromboza ob hudem pomanjkanju tekočine, žilna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov pojav, vaskulitis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost, astenija	bolečina v prsih, pireksija		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije na ramipril ali anafilaktična reakcija na hidroklorotiazid, zvišanje protijedrnih protiteles
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		holestatski ali citolitični 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>Motnje reprodukcije in dojk</i>		prehodna erektilna disfunkcija		manjši libido, ginekomastija
<i>Psihiatrične motnje</i>		depresivno razpoloženje, apatija, anksioznost, živčnost, motnje spanja, vključno s somnolenco		stanje zmedenosti, nemir, motnje pozornosti

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje, ledvična odpoved, motnje srčnega ritma, motnje zavesti, vključno s komo, cerebralne konvulzije, pareze in paralitični ileus.

Pri predisponiranih bolnikih (npr. pri bolnikih s hiperplazijo prostate) lahko preveliko odmerjanje hidroklorotiazida izzove akuten zastoj urina.

Bolnika je potrebno 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: ramipril in diuretiki
Oznaka ATC: C09BA05

Mehanizem delovanja

Ramipril

Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, zavira encim dipeptidil-karboksi-peptidazo I (sinonima: encim angiotenzinsk konvertaze, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivih katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivno vazokonstriktorsko snov angiotenzin II ter razgradnjo vazodilatatorja bradikininina. Zmanjšano nastajanje angiotenzina II in zavirana razgradnja bradikininina povzročita vazodilatacijo.

Medtem ko angiotenzin II spodbuja sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša njegovo sproščanje. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je bil manjši pri hipertenzivnih bolnikih črne rase (afro-karibskega izvora) (običajno 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, spremenjena žilna upornost 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 viden po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani pri dolgotrajnem zdravljenju, ki traja 2 leti.

Nenadna prekinitve zdravljenja z ramiprilom ne povzroči hitrega in čezmernega preobratnega 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 jemanje ramiprila in hidroklorotiazida

V kliničnih preizkušanjih je kombinacija teh dveh zdravil znižala krvni tlak bolj kot vsako zdravilo posebej. Sočasno jemanje ramiprila in hidroklorotiazid do neke mere prepreči izgubljanje kalija, ki spremlja zdravljenje s tiazidnimi diuretiki – verjetno zaradi blokade reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika povzroči sinergistični učinek in tudi zmanjša tveganje za hipokaliemijo, ki jo povzroči diuretik sam.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova

Ramipril

- **Absorpcija**
Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil. Največje plazemske koncentracije so dosežene v 1 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 %.
Največje plazemske koncentracije ramiprilata, edinega aktivnega presnovka ramiprila, so dosežene v 2 do 4 urah po zaužitju. Po jemanju običajnih odmerkov in odmerjanju enkrat na dan doseže ramiprilat plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno četrty dan zdravljenja z ramiprilom.
- **Porazdelitev**
Vezava ramiprila na serumske beljakovine je približno 73 %, vezava ramiprilata pa približno 56 %.
- **Presnova**
Ramipril se skoraj povsem presnovi v ramiprilat in v diketopiperazinski ester, v diketopiperazinsko kislino in v 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. Pri posamičnem peroralnem odmerku ramiprila je koncentracija ramiprila in njegovih presnovkov v materinem mleku pod mejo detekcije. Učinek večkratnih odmerkov ni znan.
- **Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2)**
Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ledvični očistek ramiprilata pa je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja plazemska koncentracija ramiprilata v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim ledvičnim delovanjem.
- **Bolniki z jetrno okvaro (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 iz prebavil absorbira približno 70 % hidroklorotiazida. Največjo koncentracijo v plazmi doseže hidroklorotiazid v 1,5 ure do 5 urah.
- **Porazdelitev**
Vezava hidroklorotiazida na beljakovine v plazmi je 40 %.
- **Presnova**
Presnova hidroklorotiazida v jetrih je zanemarljiva.
- **Izločanje**
Hidroklorotiazid se v nespremenjeni obliki skoraj popolnoma (> 95 %) odstrani 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 ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2)**
Ledvično izločanje hidroklorotiazida je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, ledvični očistek hidroklorotiazida pa je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija hidroklorotiazida v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim ledvičnim delovanjem.
- **Bolniki z jetrno okvaro (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

Sočasno jemanje ramiprila in hidroklorotiazida ne vpliva na biološko uporabnost posameznih sestavin zdravila. Fiksno kombinacijo zdravila lahko obravnavamo kot biološko enakovredno zdravilom, ki vsebujejo posamezno zdravilno učinkovino.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in miših kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida v odmerku do 10.000 mg/kg ni imela akutnih toksičnih učinkov. S študijami uporabe ponavljajočih se odmerkov pri podganah in opicah so odkrili le motnje v ravnovesju elektrolitov.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
natrijev stearilfumarat
magnezijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°. Shranjujte v originalni ovojnini, za zaščito pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminijasti pretisni omoti (OPA / aluminij / PVC / aluminij) zloženi v škatlo.
Velikosti pakiranj: 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 99 in 100 tablet; bolnišnično pakiranje po 300 (30x10) tablet; vzorčno pakiranje po 30 tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

CoRamipril TEVA 2,5 mg/12,5 mg tablete: 5363-I-179/09
CoRamipril TEVA 5 mg/25 mg tablete: 5363-I-180/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

05.02.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.3.2010