

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg tablete

Ampril HD 5 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg tablete

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

Ampril HD 5 mg/25 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg tablete

- laktoza: 61,28 mg/tableto

Ampril HD 5 mg/25 mg tablete

- laktoza: 122,56 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Tablete po 2,5 mg/12,5 mg: bele do skoraj bele, ovalne, neobložene, ploske tablete z razdelilno zarezo na eni strani in oznako »12.5«. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Tablete po 5 mg/25 mg: bele do skoraj bele, ovalne, neobložene, ploske tablete z razdelilno zarezo in oznako »25« na eni strani ter zareza na robovih. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

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 njegovo starost in značilnosti njegovih bolezni (glejte poglavje 4.4) ter urejenost krvnega tlaka. Uporaba fiksne kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida je priporočljiva po titriranju odmerjanja z eno od posameznih sestavin.

Zdravljenje z zdraviloma Ampril HL in Ampril HD 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.

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Posebne populacije

Bolniki, ki jemljejo diuretike

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike, se lahko po uvedbi tega zdravila pojavi hipotenzija, zato je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja z zdraviloma Ampril HL in Ampril HD je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka diuretika ali prenehanju zdravljenja z njim.

Če diuretika ni mogoče ukiniti, je treba zdravljenje začeti z najmanjšim možnim odmerkom ramiprila (1,25 mg na dan) in ločenim jemanjem posameznih učinkovin. Pozneje je priporočen prehod na zdravljenje z začetnim dnevnim odmerkom, ki naj ne bo večji od 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Bolniki z ledvično okvaro

Ampril HL in Ampril HD sta zaradi hidroklorotiazida kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim ledvičnim delovanjem lahko potrebujejo manjše odmerke ramiprila in hidroklorotiazida. Bolniki s kreatininskim očistkom 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 jetrno okvaro

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba zdravljenje z zdraviloma Ampril HL in Ampril HD uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom; največji dnevni odmerek za takšne bolnike je 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ampril HL in Ampril HD sta kontraindicirana pri hudi jetrni okvari (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 Ampril HL in Ampril HD 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.

Zdravili Ampril HL in Ampril HD je priporočljivo jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času, po navadi zjutraj.

Ampril HL in Ampril HD je mogoče vzeti pred obrokom, med njim ali po njem, ker uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2).

Ampril HL in Ampril HD je treba zaužiti s tekočino. Zdravila se ne sme zgristi ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali kateri koli zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatičnega ali angioedema 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.

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara ledvičnega delovanja 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 Ampril HL in Ampril HD (glejte poglavje 4.4).
- Hudo okvarjeno jetrno delovanje, hepatična encefalopatija.
- Sočasno jemanje zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z zmerno do hudo ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Ampril HL in Ampril HD se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebne populacije

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. Če je nosečnost potrjena, 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 reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskim sistemom

Pri bolnikih z močno aktiviranim reninsko-angiotenzinskim-aldosteronskim sistemom obstaja tveganje za izrazit akuten padec krvnega tlaka in poslabšanja ledvičnega delovanja zaradi zaviranja delovanja zaviralca ACE, zlasti če je bil zaviralec ACE ali sočasni predpisani diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.

Statistično pomembno aktivacijo reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema je treba pričakovati in medicinski nadzor, ki vključuje merjenje krvnega tlaka, je potreben npr. pri bolniki s/z:

- hudo hipertenzijo,
- dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem,
- hemodinamično pomembno motnjo dotoka v levi prekat ali odtoka iz njega (npr. stenoza aortne ali mitralne zaklopke),
- enostransko stenoza ledvične arterije in drugo delujočo ledvico,
- pomanjkanjem soli ali možnostjo, da pride do pomanjkanje soli (tudi pri bolnikih, ki dobivajo diuretike),
- cirozo jeter in/ali ascitesom in
- pri bolnikih, ki med zahtevnimi operacijami dobivajo anestetike, ki povzročijo hipotenzijo.

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

Operacije

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

Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov pri akutni hipotenziji

PI_Text103792_2	- Updated:	Page 3 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Med uvajanjem zdravila 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 jetrno boleznijo lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo.

Nadziranje ledvičnega delovanja

Pred zdravljenjem in med njim je treba nadzirati ledvično delovanje 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 ledvičnega delovanja, zlasti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali po presaditvi ledvice ali pri bolnikih z renovaskularno boleznijo, vključno s hemodinamično pomembno enostransko zožitvijo ledvične arterije.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično boleznijo lahko tiazidi sprožijo uremijo. Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem se lahko pojavijo kumulativni učinki učinkovine. Če se pojavi napredujoča ledvična okvara (ki se pokaže v povečani količini nebeljakovinskega dušika), je treba znova natančno pretehtati način zdravljenja. V poštev pride prenehanje zdravljenja z diuretikom (glejte poglavje 4.3).

Elektrolitsko neravnovesje

Občasno je treba 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 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 uživajo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5). Prvo meritev plazemske koncentracije kalija je treba opraviti v prvem tednu zdravljenja. Če se izkaže, da je koncentracija kalija majhna, 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 pri bolnikih s cirozo.

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

Spremljanje elektrolitov: Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znatno. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdraviloma Ampril HL in Ampril HD, so ugotovili hiperkaliemijo. Med bolniki, pri katerih obstaja tveganje za razvoj hiperkaliemije, so bolniki z insuficienco ledvic, starejši bolniki (več kot 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, bolniki ki uporabljajo kalijeve soli, diuretike, ki varčujejo s kalijem, in druga zdravila, povezana s povečevanjem raven kalija v plazmi, kot so heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol in zlasti antagonisti aldosterona ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev ter bolniki s stanji, kot so dehidracija, akutno srčno popuščanje, presnovna acidoza. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil potrebna, je priporočljivo redno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Spremljanje elektrolitov: Hiponatriemija

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic 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 jetrno boleznijo lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo. Pri hepatični encefalopatiji je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Hiperkalciemija

Hidroklorotiazid spodbuja reabsorpcijo kalcija v ledvicah in lahko povzroči hiperkalciemijo. Zmoti lahko preiskave delovanja obščitnic.

Preobčutljivost/angioedem

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

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku ramiprila/ hidroklorotiazida. Zdravljenja z ramiprilom/ hidroklorotiazidom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotрила, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Če se pojavi angioedem, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Ampril HL in Ampril HD. Nemudoma je treba uvesti nujno zdravljenje. Bolnika je treba opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odpustiti šele potem, ko simptomi popolnoma izginejo. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Ampril HL in Ampril HD, je bil opisan intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Simptomi črevesnega angioedema so po ukinitvi zaviralca ACE minili.

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 jemanja zdravil Ampril HL in Ampril HD.

Nevtropenija, agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo ali agranulocitozo, opisana je bila tudi depresija kostnega mozga. Priporočljivo je kontrolirati belo krvno sliko, saj lahko odkrijemo morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočljive na začetku zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem ali s sočasno kolagensko boleznijo (npr. z eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Odstop žilnice, akutna miopija in glavkom z zaprtim zakotjem

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Pri nezdravljenem akutnem glavkomu z zaprtim zakotjem lahko pride do trajne izgube vida. Primarno zdravljenje zajema čimprejšnje ukinitve uporabe zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je treba presoditi o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko alergija na sulfonamid ali penicilin v anamnezi.

Etnične razlike

Zaviralci ACE angioedem pogosteje povzročijo 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; 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 treba prilagoditi odmerke insulina ali peroralnih antidiabetikov. Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je opisano povečanje koncentracije holesterola in trigliceridov.

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

Kašelj

Med jemanjem zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in da 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 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.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihalo

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravili Ampril HL in Ampril HD ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Zdravili Ampril HL in Ampril HD vsebujeta laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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 zmanjšane 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).

Kontraindicirane kombinacije

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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

Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in druge učinkovine, ki povečujejo plazemsko koncentracijo kalija (vključno z antagonisti receptorjev angiotenzina II, trimetoprimom in njegovo fiksno kombinacijo s sulfametoksazolom, takrolimus, ciklosporin): Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ramiprilom/hidroklorotiazidom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi ramiprila/hidroklorotiazida z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija ramiprila/hidroklorotiazida z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kalij v serumu.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

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 vazopresornih simpatikomimetikov.

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 jemanje 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 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 zdravil Ampril HL in Ampril HD. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja in povečanje koncentracija kalija v krvi.

Peroralni antikoagulant: 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, 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 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 plazemsko koncentracijo kalcija: Pri sočasnem jemanju hidroklorotiazida je treba pričakovati povečanje serumske koncentracija kalcija, zato je treba natančno kontrolirati kalcij v serumu.

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Karbamazepin: Tveganje za hiponatriemijo zaradi aditivnega učinka hidroklorotiazida.

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod: Pri dehidraciji zaradi diuretikov (vključno s hidroklorotiazidom) obstaja večje tveganje za akutne ledvične okvare, zlasti med jemanjem večje količine kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod.

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

Kinin: Hidroklorotiazid zmanjša izločanje kinina.

Ciklosporin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ali vildagliptin: Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR ali vildagliptin, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci neprilizina (NEP): Poročali so povečanem tveganju za angioedem pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in zaviralcev NEP, kot je racekadotril (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravil Ampril HL in Ampril HD 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 jemale zaviralce 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. Če je nosečnost potrjena, 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 odraslih (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramniji, 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 lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati, saj lahko pride do hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Na živalih je bilo opravljenih premalo raziskav.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Pri daljšem izpostavljanju zdravilu v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči hidroklorotiazid fetoplacentalno ishemijo in poveča tveganje za zastoj rasti. Poleg tega so poročali o redkih primerih, hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih, ki so bili zdravilu izpostavljeni blizu roka poroda. Hidroklorotiazid lahko zmanjša plazemski volumen in pretok krvi skozi posteljico.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dojenje

Ampril HL in Ampril HD sta kontraindicirana med dojenjem.

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, ki so za nosečnice varna. 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 učinkovine, izpeljane iz sulfonamidov, hipokaliemija in jedrni ikterus. Ker imata lahko obe 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 strojev

Ramipril in hidroklorotiazid tablete imajo blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Nekateri neželeni učinki (npr. nekateri simptomi znižanega krvnega tlaka, zlasti 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 povečanjih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Med jemanjem kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida se pojavljajo neželeni učinki, povezani s hipotenzijo in/ali pomanjkanjem tekočine zaradi večje diureze.

Učinkovina ramipril lahko povzroči trdovraten suh kašelj, učinkovina hidroklorotiazid pa poslabšanje presnove glukoze, lipidov in sečne kisline. Učinkovini imata nasproten si učinek na kalij v plazmi. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem ali anafilaktična reakcija, ledvična okvara ali jetrna okvara, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija ali agranulocitoza.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdraviloma Ampril HL in Ampril HD, 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 ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>				nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom) ¹
<i>Bolezni krvi in limfatičnega</i>		zmanjšanje števila		odpoved kostnega mozga,

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>sistema</i>		levkocitov, zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, hemolitična anemija, zmanjšanje števila trombocitov		nevtropenija, vključno z agranulocitozo, pancitopenija, eozinofilija hemokoncentracija zaradi pomanjkanja tekočine
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije na ramipril ali anafilaktična reakcija 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 alkaloza, 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,		cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako,

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		agevzija		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 in/ali akutna miopija zaradi hidroklorotiazida, odstop žilnice 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	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) zaradi hidroklorotiazida (glejte poglavje 4.4)	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

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<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 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>Bolezni kože in podkožja</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 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, mišični krči, šibkost mišic, mišično-skeletna togost, tetanija 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		

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

¹Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje, ledvična odpoved, motnje srčnega ritma, okvare 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.

Zdravljenje

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

Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, 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. Zmanjšano nastajanje angiotenzina II in zavirana razgradnja bradikinina povzročita vazodilatacijo. Angiotenzin II spodbuja sproščanje aldosterona, medtem ko ramiprilat zmanjša njegovo sproščanje. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je bil manjši pri hipertenzivnih bolnikih afrokarijskega izvora (po navadi nizkoreninska hipertenzivna populacija) kot pri bolnikih drugih ras.

Hidroklorotiazid

PI_Text103792_2	- Updated:	Page 14 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

Nenadna prekinitev 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.

Klinična učinkovitost in varnost

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.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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 opazali 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.

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova

Ramipril

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v 1 uri. Na podlagi pojavljanja v urinu je delež absorpcije vsaj 56-odstoten; 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-odstotna.

Največja plazemska koncentracija ramiprilata, edinega aktivnega presnovka ramiprila, je dosežena 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 četrti dan zdravljenja z ramiprilom.

Porazdelitev

Vezava ramiprila na serumske beljakovine je približno 73-odstotna, vezava ramiprilata pa približno 56-odstotna.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 koncentracija ramiprila in njegovih presnovkov v materinem mleku ni izmerljiva. Pri posamičnem peroralnem odmerku ramiprila koncentracija ramiprila in njegovih presnovkov v materinem mleku ni izmerljiva. Učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2)

Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem in ledvični očistek ramiprilata 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-odstotna.

Biotransformacija

Presnova hidroklorotiazida v jetrih je zanemarljiva.

Izločanje

Hidroklorotiazid se v nespremenjeni obliki skoraj popolnoma (več kot 95-odstotno) 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 in ledvični očistek hidroklorotiazida je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija hidroklorotiazid 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 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida ter prosto kombinacijo 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida lahko obravnavamo kot biološko enakovredni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ramipril + hidroklorotiazid

PI_Text103792_2	- Updated:	Page 17 of 19
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Študije o mutagenosti in kancerogenosti kombinacije obeh učinkovin niso bile izvedene.

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.

Ramipril

Obsežno testiranje mutagenosti z uporabo več testnih sistemov ni pokazalo, da bi imel ramipril mutagene ali genotoksične lastnosti.

Dolgoročne študije na podganah in miših niso pokazale nobenega tumorogenega učinka.

Ledvični tubuli z oksifilnimi celicami in tubuli z oksifilno celično hiperplazijo pri podganah se obravnavajo kot odziv na funkcionalne in morfološke spremembe in ne kot neoplastični ali preneoplastični odziv.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid ni bil genotoksičen in vitro v Amesovem preiskusu mutagenosti sevov *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 in TA 1538 ter pri testu kromosomskih aberacij jajčnika kitajskega hrčka (CHO) ali in vivo testih z uporabo kromosomov mišjih zarodnih celic, kromosomov kostnega mozga kitajskega hrčka in letalnega, spolno vezanega, recesivnega gena vinske mušice (*Drosophila*). Pozitivni rezultati (klastogenost) so bili le pri in vitro izmenjavi sestrskih kromatid CHO in pri testih mišjih limfomskih celic (mutagenost), pri čemer so bile uporabljene koncentracije hidroklorotiazida od 43 do 1300 µg/mL, ter pri testu nedisjunkcije *Aspergillus nidulans* pri nedoločeni koncentraciji.

Dvoletne študije hranjenja miši in podgan, izvedene pod okriljem nacionalnega toksikološkega programa v ZDA (NTP), niso odkrile nobenih dokazov o kancerogenem potencialu hidroklorotiazida pri mišjih samicah (v odmerkih do približno 600 mg/kg/dan) ali pri podganjih samcih in samicah (v odmerkih do približno 100 mg/kg/dan). Kljub temu je NTP našel negotove dokaze o hepatokancerogenosti pri mišjih samcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
predgelirani škrob
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

1.3.1	Ramipril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot s koledarsko označenimi dnevi (Al/Al-folija): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 84, 98 in 100 tablet, v škatli.

Vsebnik za tablete (PP) s sušilnim sredstvom in pokrovčkom (PE): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/05/00181/001-038

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 12. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 3. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 5. 2025