

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

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

Ampril HD tableta 5 mg/25 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Svaka tableta sadržava 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Ampril HD tablete 5 mg/25 mg

Svaka tableta sadržava 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Tablete od 2,5 mg/12,5 mg: bijele do skoro bijele, ovalne, neobložene, plosnate tablete s razdjelnim zarezom na jednoj strani i oznakom 12,5.

Tablete od 5 mg/25 mg: bijele do skoro bijele, ovalne, neobložene, plosnate tablete s oznakom 25.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primarna hipertenzija koju nije moguće nadzirati samim ramiprilom (ili samim hidrohlorotiazidom).

4.2 Doziranje i način primjene

Oralna primjena.

Preporučuje se lijekove Ampril HL i Ampril HD uzimati jedanput na dan, u isto vrijeme svakog dana, obično ujutro.

Ampril HL i Ampril HD mogu se uzeti prije, za vrijeme ili nakon obroka jer konzumacija hrane ne utiče na biološku raspoloživost (pogledajte poglavlje 5.2).

Ampril HL i Ampril HD treba progutati s tekućinom. Ne smiju se gristi ili drobiti.

Odrasli

Dozu treba prilagoditi pojedinom bolesniku s obzirom na njegovu starosnu dob i profil bolesti (pogledajte poglavlje 4.4) te reguliranost krvnog pritiska. Primjena fiksne kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida obično se preporučuje nakon titriranja doze s jednom od pojedinačnih sastojaka.

Liječenje Amprilom HL i Amprilom HD treba započeti najmanjom raspoloživom dozom. Ako je potrebno, doza se može postepeno povećavati kako bi se dostigao ciljni krvni pritisak; najveća dopuštena doza je 10 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida na dan.

Posebne populacije

Bolesnici liječeni diureticima

Kod bolesnika koji se istovremeno liječe diureticima, može se nakon uvođenja terapije pojaviti hipotenzija, pa se preporučuje oprez. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze diuretika ili prekidu liječenja diureticima prije početka liječenja Amprilom HL i Amprilom HD.

Ako prekid nije moguć, preporučuje se da se liječenje započne s najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) u slobodnoj kombinaciji. Preporuča se da se naknadno izvrši prebacivanje na početnu dnevnu dozu od najviše 2,5 mg ramiprila / 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Ampril HL i Ampril HD su kontraindicirani u bolesnika s jakim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) jer sadrže hidrohlorotiazid (pogledajte poglavlje 4.3). Bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom možda su potrebne manje doze ramiprila i hidrohlorotiazida. Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 60 ml/min smiju biti liječeni samo najmanjom fiksnom dozom

kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida nakon primjene samog ramiprila. Najveća dozvoljena dnevna doza je 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida.

Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom

Bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, liječenje Amprilom HL i Amprilom HD treba uvesti uz brižni ljekarski nadzor, a najveća dnevna doza za takve bolesnike je 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Ampril HL i Ampril HD su kontraindicirani kod teškog oštećenja jetrene funkcije (pogledajte poglavlje 4.3).

Stariji bolesnici

Početna doza mora biti manja, a sljedeća titracija postepenija jer postoji veća mogućnost nuspojava, osobito kod veoma starih i slabih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Ampril HL i Ampril HD se ne preporučuju za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedovoljno podataka neškodljivosti i djelotvornosti.

4.3 Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- Preosjetljivost na ramipril ili bilo koji drugi ACE (Angiotensin Converting Enzyme) -inhibitor, hidrohlorotiazid, na druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili bilo koji od pomoćnih sastojaka Amprila HL i Amprila HD (pogledajte poglavlje 6.1).
- Angioedem u anamnezi (hereditarni, idiopatski ili angioedem zbog ACE-inhibitora ili AIIRA).
- Izvantjelesna liječenja koja dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (pogledajte poglavlje 4.5).
- Značajna obostrana stenoza bubrežnih arterija ili stenoza bubrežne arterije solitarnog bubrega.
- Teško oštećenje bubrežne funkcije, s klirensom kreatinina manjim od ispod 30 ml/min kod nedijaliziranih bolesnika.
- Klinički značajni poremećaji elektrolita koji se mogu pogoršati nakon liječenja Amprilom HL ili Amprilom HD (pogledajte poglavlje 4.4).
- Teško oštećena jetrena funkcija, hepatička encefalopatija.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4 i 4.6).
- Dojenje (pogledajte poglavlje 4.6).
- Istovremena primjena Amprila HL i Amprila HD s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istovremena primjena sa sakubitril/valsartan terapijom. Ampril HL i HD se ne smije uključiti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze sakubitril/valsartana (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

Posebne populacije

Trudnoća

Tokom trudnoće se ne smije započeti liječenje ACE-inhibitorima kao što je ramipril ili antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA). Osim ako se ocijeni da je liječenje ACE-inhibitorima/AIIRA neophodno, kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba preći na alternativno antihipertenzivno liječenje s etabliranim profilom neškodljivosti za primjenu u trudnoći. Ako je trudnoća potvrđena, liječenje ACE-inhibitorima/AIIRA treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativno liječenje (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.6).

- *Bolesnici s posebnim rizikom za hipertenziju*

Bolesnici s jače aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron

Kod bolesnika s jače aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom postoji rizik za izraziti akutni pad krvnog pritiska i pogoršanje bubrežne funkcije zbog ACE inhibicije, osobito ako je ACE-inhibitor ili istovremeni diuretik upotrijebljen prvi puta ili prvi puta u većoj dozi.

Odobreno
ALMBIH
14.5.2024.

Trebalo bi očekivati statistički značajnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, a ljeakarski nadzor, uključujući mjerenje krvnog pritiska, potreban je npr.:

- kod bolesnika s teškom hipertenzijom,
- kod bolesnika s dekompenziranim kongestivnim srčanim zatajivanjem,
- kod bolesnika s hemodinamski značajnom smetnjom dotoka u lijevi ventrikul ili istjecanja iz njega (npr. stenoza aortnog ili mitralnog zaliska),
- kod bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije i drugim funkcionalnim bubregom,
- kod bolesnika kod kojih postoji manjak soli ili mogućnost da dođe do manjka soli (uključujući bolesnike koji dobivaju diuretike),
- kod bolesnika sa cirozom jetre i/ili ascitesom
- kod bolesnika koji su podvrgnuti velikim hirurškim zahvatima ili za vrijeme dok dobivaju anestetike koji uzrokuju hipotenziju.

Općenito se preporučuje korekcija dehidracije, hipovolemije i manjka soli prije početka liječenja (kod bolesnika sa srčanim popuštanjem potrebno je pažljivo odvagati postupke za uklanjanje tih poremećaja u odnosu na rizik za volumno preopterećenje).

Operacije

Preporučuje se prekid liječenja inhibitorima enzima angiotenzin konvertaze, kao što je ramipril, jedan dan prije operacije kad je to moguće.

Bolesnici s rizikom za srčanu ili moždanu ishemiju u slučaju akutne hipotenzije

Početna faza liječenja zahtijeva poseban ljeakarski nadzor.

• Primarni hiperaldosteronizam

Kombinacija ramiprila i hidrohlorotiazida ne predstavlja lijek izbora za primarni hiperaldosteronizam. Razinu kalija u plazmi treba brižno nadzirati ako se kombinacija ramiprila i hidrohlorotiazida upotrebljava kod bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom.

• Stariji bolesnici

Pogledajte poglavlje 4.2.

• Bolesnici s bolešću jetre

Poremećaj elektrolita zbog terapije diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, može prouzrokovati hepatalnu encefalopatiju kod bolesnika s bolešću jetre.

Praćenje bubrežne funkcije

Bubrežnu funkciju treba ocijeniti prije i tokom liječenja te prilagoditi dozu, naročito u početnim sedmicama liječenja. Osobito pažljivo praćenje potrebno je kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (pogledajte poglavlje 4.2). Postoji rizik za oštećenje bubrežne funkcije, naročito kod bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem ili nakon presađivanja bubrega ili s renovaskularnim bolestima uključujući pacijente s hemodinamski relevantnom jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Tiazidi mogu ubrzati uremiju kod bolesnika s bolešću bubrega. Do kumulativnih učinaka aktivne supstance može doći kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Ako se pojavi progresivno oštećenje bubrežne funkcije koje se očituje u povećanoj količini neproteinskog dušika, pažljivo treba ponovno procijeniti način liječenja, uz mogućnost prekida diuretskog liječenja (pogledajte poglavlje 4.3).

Neravnoteža elektrolita

Kao kod svih bolesnika koji se liječe diureticima, u odgovarajućim intervalima treba povremeno odrediti elektrolite u serumu. Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu izazvati neravnotežu tekućine ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipokloremična alkalozia). Iako se kod uzimanja tiazidnih diuretika može pojaviti hipokalijemija, istovremena terapija ramiprilom može smanjiti diureticima prouzročenu hipokalijemiju. Rizik za hipokalijemiju je najveći kod bolesnika s jetrenom cirozom, kod bolesnika kod kojih dolazi do brze diureza, kod bolesnika koji neadekvatno primaju elektrolite te kod bolesnika koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima ili ACTH (pogledajte poglavlje 4.5). Prvo mjerenje plazmatske razine kalija treba napraviti tokom prve sedmice nakon početka liječenja. Ako se ustanovi niska razina kalija, potrebna je korekcija. Može se pojaviti dilucijska hiponatrijemija. Budući da snižavanje razine natrija može biti na početku asimptomatsko, potrebne su redovite kontrole. Kontrole trebaju biti češće kod starijih bolesnika i kod bolesnika sa cirozom.

Odobreno
ALMBIH
14.5.2024.

Dokazano je da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija u mokraći, što može dovesti do hipomagnezije.

Kontrola razine elektrolita: Hiperkalijemija

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s povećanim rizikom za hiperkalijemiju su bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom, stariji bolesnici (> 70 godina), bolesnici s nereguliranom šećernom bolesti, oni koji upotrebljavaju soli kalija, diuretike koji štede kalij i druge lijekove koji povećavaju koncentraciju kalija u plazmi (npr. heparin, trimetoprim ili co-trimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i posebno antagonisti aldosterona ili blokatori receptora angiotenzina), te bolesnici s poremećajima kao što su npr. dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzin receptora trebaju se oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju ACE inhibitore, a serumski kalij i bubrežnu funkciju treba se pratiti (pogledajte poglavlje 4.5).

Kontrola razine elektrolita: Hiponatremija

Kod nekih bolesnika liječenih ramiprilom opažen je sindrom neprimjerenog antidiuretskog hormona (SIADH) i naknadne hiponatrijemije. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu kod starijih osoba i kod drugih bolesnika s rizikom od hiponatrijemije.

Hepatična encefalopatija

Kod bolesnika s bolešću jetre, elektrolitski poremećaji zbog liječenja diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, mogu prouzročiti hepatalnu encefalopatiju. U slučaju hepatalne encefalopatije, liječenje treba odmah prekinuti.

Hiperkalcijemija

Hidrohlorotiazid stimulira reapsorpciju kalcija u bubrezima te može prouzročiti hiperkalcijemiju. Također može interferirati s funkcionalnim testovima paratiroidnih žlijezda.

Preosjetljivost/Angioedem

Angioedem je bio prijavljen tokom liječenja ACE-inhibitorima, uključujući ramipril (pogledajte poglavlje 4.8).

Za vrijeme liječenja ACE-inhibitorima, uključujući ramipril, bio je opisan angioedem (pogledajte poglavlje 4.8). Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana zbog rizika od angioedema. Terapija sa sakubitril/valsartanom se ne smije započeti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze ramipril/hidrohlorotiazida (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.5). Istovremena primjena ACE inhibitora sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva i jezika, sa ili bez respiratornog pogoršanja) (vidjeti poglavlje 4.5). Oprez je potreban prilikom započinjanja sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, tamsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitor.

Intestinalni angioedem bio je prijavljen kod bolesnika liječenih ACE-inhibitorima, uključujući Ampril HL i Ampril HD. (pogledajte poglavlje 4.8). Ti bolesnici su imali bolove u truhu (sa ili bez mučnine i povraćanja).

Nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora simptomi intestinalnih angioedema su rješeni.

Anafilaktičke reakcije tokom desenzitizacije

Kod inhibicije ACE povećala se izrazitost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i druge alergene. Potrebno je razmotriti privremeni prekid uzimanja Amprila HL i Amprila HD prije desenzitizacije.

Neutropenija, agranulocitoza

Rijetko su registrirali neutropeniju/ agranulocitozu. Također je bila opisana depresija koštane moždine. Preporučuje se praćenje broja bijelih krvnih stanica kako bi se otkrila moguća leukopenija. Preporučuju se češće kontrole u početnoj fazi liječenja i kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili s istovremenom kolagenskom bolesti (npr. s eritematoznim lupusom ili sklerodermijom) te kod svih bolesnika liječenih drugim lijekovima koji mogu izazvati promjene u krvnoj slici (pogledajte poglavlja 4.5 i 4.8).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena

povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Horoidalni izljev, akutna miopija i glaukom uskog kuta

Hidrohlorotiazid, sulfonamid, može izazvati idiosinkratičnu reakciju, koja rezultira horoidalnim izljevom s defektom vidnog polja, akutnom, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom uskog kuta. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštine vida i bol u oku i obično se javljaju u roku nekoliko sati do sedmica nakon početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom uskog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid uzimanja hidrohlorotiazida što je prije moguće. Možda će biti potrebni medicinski tretmani kako bi se uspostavila kontrola očnog tlaka. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma uskog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

Etničke razlike

ACE-inhibitori češće uzrokuju angioneurotski edem kod bolesnika crne rase nego kod bolesnika drugih rasa. Ramipril može, kao i drugi ACE-inhibitori, manje djelotvorno snižavati krvni pritisak kod bolesnika crne rase nego kod bolesnika koji ne pripadaju crnoj rasi, najvjerojatnije zbog toga jer hipertenzivni bolesnici crne rase imaju u više slučajeva nisku razinu renina.

Sportaši

Hidrohlorotiazid može uzrokovati pozitivan rezultat analize na antidoping testu.

Metabolički i endokrini učinci

Liječenje tiazidima može smanjiti toleranciju na glukozu. Kod bolesnika sa šećernom bolesti možda treba prilagoditi doze inzulina ili peroralnih antidijabetika. Prikrivena šećerna bolest može postati očita tokom liječenja tiazidima.

Povećanje razine holesterola i triglicerida povezano je s terapijom diureticima.

Kod nekih bolesnika koji se liječe tiazidima može doći do hiperuricemije ili klinički evidentnog gihta.

Kašalj

Izještavali su o kašlju tokom uzimanja ACE-inhibitora. Za kašalj je karakteristično da je neproduktivan, uporan i da nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj koji uzrokuju ACE-inhibitori treba uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze kašlja.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (NMSC) [karcinoma bazalnih stanica (BCC) i karcinoma pločastih stanica (SCC)] pri izlaganju visokoj kumulativnoj dozi hidrohlorotiazida (HCTZ) zabilježen je u zabilježen je u dva epidemiološka ispitivanja na temelju danske nacionalne baze podataka (Danish National Cancer Registry). Fotosenzitivno djelovanje HCTZ-a može predstavljati mogući mehanizam nastanka NMSC-a.

Bolesnike koji uzimaju HCTZ treba obavijestiti o riziku NMSC-a i savjetovati da redovno provjeravaju svoju kožu zbog mogućih novih lezija i promptno prijave bilo kakvu sumnjivu kožnu leziju. Kako bi se rizik od raka kože sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnicima treba savjetovati moguće preventivne mjere kao što su ograničeno izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te prikladna zaštita prilikom izlaganja. Sumnjive kožne lezije moraju se odmah pregledati, potencijalno uključujući histološke pretrage uzoraka biopsije. Primjenu HCTZ-a može također biti potrebno preispitati u bolesnika koji su već preboljeli NMSC (vidjeti i dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidrohlorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidrohlorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijekova Ampril HL i Ampril HD i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidrohlorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidrohlorotiazida.

**Odobreno
ALMBIH
14.5.2024.**

Drugo

Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti kod bolesnika sa ili bez alergije ili bronhalne astme u anamnezi. Opisana je mogućnost pogoršanja ili aktiviranja sistemnog eritematoznog lupusa. Lijekovi Ampril HL i Ampril HD sadržavaju laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzinaldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindicirane kombinacije

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti poglavlje 4.3 i 4.4). Izvantjelesne terapije dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilnim membranama) i afereza lipoproteina male gustoće dekstran sulfatom, zbog većeg rizika za teške anafilaktoidne reakcije (pogledajte poglavlje 4.3). Ako je takvo liječenje nužno, potrebno je upotrijebiti drugačiju vrstu dijalizne membrane ili drugu skupinu antihipertenzivnih supstanci.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Mjere opreza kod upotrebe

Soli kalija, heparin, diuretici koji štede kalij i drugi lijekovi koji povišuju plazmatsku koncentraciju kalija (uključujući antagoniste angiotenzina II), trimetoprim, takrolimus, ciklosporin): Iako kalijum u serumu obično ostaje unutar normalnih granica, hiperkalemija može se pojaviti u nekih bolesnika liječenih ramiprilom/hidrohlortiazidom. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), dodaci kalijumu ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja serumskog kalija. Također treba biti oprezan kada se ramipril/hidrohlortiazid istovremeno primjenjuje s drugim sredstvima koja povećavaju serumski kalij, poput trimetoprime i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Stoga se kombinacija ramiprila/hidrohlortiazida s gore spomenutim lijekovima ne preporučuje. Ako je istovremena primjena indicirana, treba ih koristiti oprezno i uz često praćenje serumskog kalija.

Trimetoprim i kombinacija fiksne doze sa sulfametoksazolom: Povećana učestalost hiperkalemije uočena je kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore i trimetoprim i kombinaciju fiksne doze sa sulfametoksazolom.

Antihipertenzivni lijekovi (npr. diuretici) i druge supstanca mogu sniziti krvni pritisak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutna konzumacija alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): potrebno je predvidjeti veći rizik za hipotenziju (pogledajte poglavlje 4.2 za diuretike).

Vazopresorski simpatikomimetici i druge supstance (epinefrin) koji mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila: preporučuje se praćenje krvnog pritiska.

Osim toga, učinak vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidrohlortiazidom.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstanca mogu promijeniti broj krvnih stanica: povećana vjerovatnoća hematoloških reakcija (pogledajte poglavlje 4.4).

Soli litija: Budući da ACE-inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litija, toksični učinci litija mogu se povećati. Potrebno je pratiti koncentraciju litija. Istovremeno uzimanje tiazidnih diuretika može povećati rizik za toksičnost litija i povećati već ionako povećani rizik za toksičnost litija uz ACE-inhibitore. Kombinacija ramiprila i hidrohlortiazida s litijem se zato ne preporučuje.

Antidijabetički lijekovi, uključujući inzulin: Može se pojaviti hipoglikemijska reakcija. Hidrohlorotiazid može smanjiti učinak antidijabetičkih lijekova. Zbog toga se osobito u početnoj fazi istovremenog davanja preporučuje brižno praćenje šećera u krvi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina: Za očekivati je smanjivanje antihipertenzivnog učinka Amprila HL i Amprila HD. Isto tako, istovremeno liječenje ACE-inhibitorima i NSAID može dovesti do povećanog rizika za pogoršanje bubrežne funkcije i povećanje kaliemije.

Oralni antikoagulansi: Antikoagulantni učinak se zbog istovremenog uzimanja hidrohlorotiazida može smanjiti.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velika količina likviricije, laksativi (u slučaju dugotrajne upotrebe) te drugi lijekovi koji djeluju kaliuretski ili smanjuju plazmatsku koncentraciju kalija u plazmi: Veći rizik za hipokalijemiju.

Pripravci digitalisa, lijekovite supstancai koje produljuju QT-interval i antiaritmiци: U slučaju poremećaja elektrolita (npr. hipokalijemije, hipomagneziemije), proaritmичki toksični učinci mogu se povećati ili se može smanjiti njihov antiaritmичki učinak.

Metildopa: Moguća je hemoliza.

Kolestiramin i drugi enteralno primjenjeni ionski izmjenjivači: Smanjena apsorpcija hidrohlorotiazida. Sulfonamidne diuretike treba uzeti barem jedan sat prije ili četiri do šest sati nakon tih lijekova.

Mišićni relaksansi tipa kurare: Moguće povećanje i produženje relaksantnog učinka na mišiće.

Kalcijeve soli i lijekovi koji povećavaju plazmatsku koncentraciju kalcija: Kod istovremene primjene hidrohlorotiazida treba očekivati porast serumske koncentracije kalcija; zato je potreban brižan nadzor kalcija u serumu.

Karbamazepin: Rizik za hiponatrijemiju zbog aditivnog učinka uz hidrohlorotiazid.

Kontrastna sredstva koja sadržavaju jod: U slučaju dehidracije izazvane diureticima (uključujući hidrohlorotiazid) postoji veći rizik za akutno oštećenje bubrežne funkcije, naročito uz primjenu značajne količine kontrastnih sredstava koja sadržavaju jod.

Penicilin: Hidrohlorotiazid se izlučuje u distalnom tubulu i smanjuje izlučivanje penicilina.

Kinin: Hidrohlorotiazid smanjuje izlučivanje kinina.

Ciklosporin: Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s ciklosporinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalija.

Heparin: Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s heparinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalija.

mTOR inhibitori ili vildagliptin: Povećani rizik od angioedema je moguć kod pacijenata koji uzimaju istovremeno lijekove kao što su mTOR inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin. Potreban oprez prilikom započinjanja terapije (vidjeti dio 4.4).

Neprilysin (NEP) inhibitori: Zabilježen je povećan rizik od angioedema uz istovremenu primjenu ACE inhibitora i inhibitora NEP-a kao što je racecadotril (vidjeti dio 4.4).

4.6 Trudnoća i dojenje

Ampril HL i Ampril HD se ne preporučuju tokom prvog tromjesečja trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4), a kontraindicirani su u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (pogledajte poglavlje 4.3).

Iako epidemiološki podaci s obzirom na rizik teratogenog učinka nakon izlaganja ACE-inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nisu definitivni, malo povećanje rizika nije moguće isključiti. Osim ako se ocijeni da je liječenje ACE-inhibitorima nužno, kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje, s etabliranim profilom neškodljivosti za primjenu

u trudnoći. Ako je trudnoća potvrđena, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti te, ako je to adekvatno, započeti alternativnim liječenjem.

Poznato je da izloženost ACE-inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može prouzročiti humanu fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, zakašnjelo okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte poglavlje 5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti). Ako je do izloženosti ACE-inhibitorima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Djecu čije su majke primale ACE-inhibitore treba pažljivo pratiti s obzirom na hipotenziju, oliguriju i hipokalijemiju (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4)

Trudnoća

Iskustva s uzimanjem hidrohlorotiazida tokom trudnoće, naročito u prvom tromjesečju su ograničena. Na životinjama je bilo provedeno premalo istraživanja.

Hidrohlorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidrohlorotiazida, njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće ugrožava fetoplacentarnu perfuziju i u fetusa ili novorođenčeta uzrokuje žuticu, poremećaje elektrolitske ravnoteže i trombocitopeniju.

Hidrohlorotiazid može u slučaju produženog izlaganja tokom trećeg tromjesečja trudnoće prouzročiti fetoplacentalnu ishemiju i rizik porasta retardacije. Izvještavali su o rijetkim slučajevima hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi u slučaju izlaganja kod bliskog termina.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za esencijalnu hipertenziju kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima gdje se ne može koristiti nikakav drugi tretman.

Dojenje

Ampril HL i Ampril HD su kontraindicirani tokom dojenja.

Ramipril i hidrohlorotiazid se izlučuju u mlijeku dojilja u tolikoj količini da djeluju na dijete koje siše jednako kao da se terapijske doze ramiprila i hidrohlorotiazida daju dojiljama.

Budući da o primjeni ramiprila u razdoblju dojenja nema dovoljno podataka, preferira se alternativno liječenje s bolje etabliranim profilom neškodljivosti, osobito ako se doji novorođenče i nedonošče.

Hidrohlorotiazid se izlučuje u majčinu mlijeku. Primjena tiazida je kod dojilja povezana sa smanjivanjem ili čak supresijom laktacije. Mogu se pojaviti preosjetljivost na ljekovite supstance zbog sulfonamida, hipokalijemija i ikterus jetre. Budući da obe ljekovite supstance mogu izazvati ozbiljne reakcije kod dojene djece, potrebno je odlučiti ili o prekidu dojenja ili liječenju, uzimajući pritom u obzir važnost ovog liječenja za majku.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Kombinacija ramiprila i hidrohlorotiazida ima blag ili umjeren uticaj na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama.

Neke nuspojave (npr. simptomi sniženja krvnog pritiska, kao što je omaglica) mogu smanjiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja, pa su zbog toga rizične u okolnostima kad su te sposobnosti osobito važne (npr. upravljanje vozilima ili strojevima).

Naročito se to može dogoditi na početku liječenja ili nakon prelaza s drugih lijekova. Ne savjetuje se da bolesnik nekoliko sati nakon prve doze ili nakon sljedećeg povećanja doze vozi ili upravlja mašinama.

4.8 Nuspojave

Sigurnosni profil kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida uključuje nuspojave do kojih dolazi u kontekstu hipotenzije i/ili deplecije tekućine zbog pojačane diureze.

Aktivna supstanca ramipril može izazvati uporan, suh kašalj, a aktivna supstanca hidrohlorotiazid može dovesti do pogoršanja metabolizma glukoze, lipida i mokraćne kiseline. Te dvije ljekovite supstance imaju suprotan učinak na kalij u plazmi. Teške nuspojave uključuju angioedem ili anafilaktičku reakciju, oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, pankreatitis, jake kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

Nuspojave do kojih može doći tokom liječenja Amprilom HL i Amprilom HD razvrstane su prema učestalosti u sljedeće grupe:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$),

- nepoznato (učestalost is raspoloživih podataka nije moguće ocijeniti).
U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene po padajućoj ozbiljnosti.

	Česte	Povremene	Veoma rijetke	Nepoznata učestalost
<i>Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)</i>				Nemelanomski karcinom kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom pločastih stanica) ¹
<i>Srčane bolesti</i>		Ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi.		Infarkt miokarda.
<i>Bolesti krvi i limfnog sistema</i>		Smanjivanje broja bijelih krvnih stanica, smanjivanje broja crvenih krvnih stanica, snižavanje hemoglobina, hemolitička anemija, smanjivanje broja krvnih pločica.		Zatajivanje koštane moždine, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija. Hemokoncentracija zbog manjka tekućine
<i>Bolesti nervnog sistema</i>	Glavobolja, omaglica.	Vrtoglavica, parestezije, tremor, poremećaj ravnoteže, osjećaj pečenja, dizgeuzija, ageuzija.		Cerebralna ishemija, uključujući ishemični moždani udar i tranzitorni ishemični atak, oštećenje psihomotoričkih sposobnosti, parozmija.
<i>Očne bolesti</i>		Poremećaj vida, uključujući zamagljen vid, konjunktivitis.		Ksantopsija, smanjena lakrimacija zbog hidrohlorotiazida, horoidalni izljev, akutna miopija i / ili glaukom uskog kuta usljed hidrohlorotiazida
<i>Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta</i>		Tinitus.		Oštećenje sluha.
<i>Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora</i>	Neproductivan nadražajni kašalj, bronhitis.	Sinusitis, dispneja, kongestija nosa.	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)	Bronhospazam, uključujući pogoršanje astme. Alergijski alveolitis, nekardiogeni plućni edem zbog hidrohlorotiazida.
<i>Bolesti probavnih</i>		Upala u probavnom	Povraćanje,	Pankreatitis (veoma

<i>organa</i>		traktu, probavni poremećaji, nelagoda u trbuhu, dispepsija, gastritis, nauzeja, konstipacija. Gingivitis zbog hidrohlorotiazida.	aftozni stomatitis, glositis, dijareja, bolovi u gornjem dijelu trbuha, suha usta.	rijetko su tokom liječenja ACE-inhibitorima prijavljeni smrtni slučajevi), povišenje pankreasnih enzima, angioedem tankog crijeva. Sijaloadenitis zbog hidrohlorotiazida
<i>Bolesti bubrega i mokraćnih organa</i>		Oštećenje funkcije bubrega, uključujući akutno bubrežno zatajivanje, povećano izlučivanje urina, povećanje mokraćevine u krvi, povišenje kreatinina u krvi.		Pogoršanje preegzistentne proteinurije. Intersticijski nefritis zbog hidrohlorotiazida.
<i>Bolesti kože i potkožnog tkiva</i>		Angioedem: suženje dišnih putova zbog angioedema veoma rijetko može završiti smrću; psorijaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip, naročito makulopapulozni, svrbež, alopecija.		Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, fotosenzibilnost, oniholiza, pemfigoidan ili lihenoidan egzantem ili enantem, urtikarija. Sistemni eritematozni lupus zbog hidrohlorotiazida.
<i>Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Mijalgija.		Artralgija, mišićni grčevi. Slabost mišića, mišićno-koštana ukočenost, tetanija zbog hidrohlorotiazida.
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Neadekvatna regulacija šećerne bolesti, smanjivanje tolerancije na glukozu, porast glukoze u krvi, porast mokraćne kiseline u krvi, pogoršanje uloga, porast	Anoreksija, smanjeni apetit. Smanjivanje razine kalija u krvi, žeđ zbog hidrohlorotiazida.	Povećanje kalija u krvi zbog ramiprila.	Sniženje natrija u krvi. Glikozurija, metabolička alkalozna, hipokloremija, hipomagnezijemija, hiperkalcijemija, dehidracija zaradi hidrohlorotiazida.

	holesterola i/ili triglicerida u krvi zbog hidrohlorotiazida.			
<i>Vaskularne bolesti</i>		Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, navala crvenila.		Tromboza kod jakog manjka tekućine, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov fenomen, vaskulitis.
<i>Opšte tegobe i promjene na mjestu aplikacije</i>	Umor, astenija.	Bol u prsima, pireksija.		
<i>Bolesti imunološkog sistema</i>				Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije na ramipril ili anafilaktička reakcija na hidrohlorotiazid, povišenje antinukleusnih antitijela.
<i>Endokrini poremećaji</i>				sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda</i>		Holestatski ili citolitički hepatitis (veoma rijetko sa smrtnim ishodom), povišenje jetrenih enzima i/ili konjugirang bilirubina. Kalkulozni kolecistitis zbog hidrohlorotiazida		Akutno zatajivanje jetre, kolestatska žutica, oštećenje jetre.
<i>Poremećaji reprodukcije i dojki</i>		Prolazna erektilna impotencija.		Smanjivanje libida, ginekomastija.
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaji spavanja, uključujući pospanost.		Stanje smušenosti, nemir, poremećaji pozornosti.

¹ Nemelanomski karcinom kože: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, zabilježena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a, ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa

Odobreno
ALMBIH
14.5.2024.

koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi prevelikog doziranja ACE-inhibitorima mogu biti prekomjerna periferna vazodilatacija (s izrazitom hipotenzijom, šokom), bradikardija, poremećaji elektrolita, zatajivanje bubrega, poremećaji srčanog ritma, narušavanje svijesti, uključujući komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus. U predisponiranih bolesnika (npr. u bolesnika s hiperplazijom prostate), predoziranje hidrohlorotiazidom može izazvati akutnu retenciju urina.

Liječenje

Bolesnika treba pomno nadzirati; liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Među postupcima koji se preporučuju su primarna detoksifikacija (ispiranje želuca, upotreba adsorbenasa) i postupci za obnavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući primjenu adrenergičkih agonista alfa 1 ili angiotenzina II (angiotenzinamid). Hemodijalizom se ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, slabo uklanja iz opšteg krvotoka.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: inhibitori konvertaze angiotenzina i diuretici, ATC oznaka: C09BA05. Kombinacija ramiprila i hidrohlorotiazida djeluje antihipertenzivno i diuretiki. Ramipril i hidrohlorotiazid upotrebljavaju se u liječenju hipertenzije samostalno ili u kombinaciji. Antihipertenzivni učinci obaju sastojaka se nadopunjavaju. Njihovo antihipertenzivno djelovanje je skoro aditivno. Ramipril smanjuje gubitak kalija koji uzrokuje hidrohlorotiazid.

Mehanizam djelovanja

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptil-karboksi-peptidazu I (sinonimi: angiotenzin-konvertaza, kininaza II). Enzim se katalizira u plazmi gdje dolazi do tkivne pretvorbe angiotenzina I u aktivni vazokonstriktor angiotenzin II i razgradnje aktivnog vazodilatatora bradikininina. Manje nastajanje angiotenzina II i inhibiranje razgradnje bradikininina uzrokuju vazodilataciju. Budući da angiotenzin II stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat istovremeno smanjuje oslobađanje aldosterona.

Prosječni odaziv na monoterapiju ACE-inhibitorima bio je manji kod hipertenzivnih bolesnika crne rase afrokaripskog porijekla (obično hipertenzivna populacija s niskom razinom renina) nego kod bolesnika, pripadnika drugih rasa..

Hidrohlorotiazid

Hidrohlorotiazid je tiazidni diuretik. Koči ponovnu apsorpciju natrija i klorida u distalnim tubulima. Povećano izlučivanje tih iona kroz bubrege prati povećano izlučivanje urina kroz bubrege (zbog osmotskog vezanja vode). Izlučivanje kalija i magnezija se povećava, a izlučivanje mokraćne kiseline smanji. Velike doze povećavaju izlučivanje bikarbonata, a tokom dugotrajnog liječenja smanjuje se izlučivanje kalcija.

Mogući mehanizmi antihipertenzivnog djelovanja su sljedeći: promjena ravnoteže natrija, smanjivanje količine vode u izvanstaničnom prostoru i volumena plazme, promjena krvožilnog otpora u bubrežima i manja reaktivnost na noradrenalin i angiotenzin II.

Farmakodinamički učinci

Ramipril

Ramipril snažno smanjuje periferni arterijski otpor. Obično ne uzrokuje veće promjene protoka plazme kroz bubrege i brzine glomerularne filtracije.

Kod bolesnika s hipertenzijom ramipril snizuje krvni pritisak u stojećem i ležećem položaju bez kompenzacijskog povišavanja pulsa. Značajan antihipertenzivan učinak kod većine bolesnika pojavi se 1 do 2 sata nakon jednokratne doze. Učinak je najveći 3 do 6 sati nakon uzimanja jednokratne doze. Antihipertenzivni učinak traje obično najmanje 24 sata. U nastavku liječenja, ramipril obično dostiže najveći učinak u 3 do 4 sedmice. Antihipertenzivni učinak ramiprila se tokom dugotrajnog, 2-godišnjeg liječenja očuva. Nagli prekid davanja ramiprila ne uzrokuje brz i prekomjeran porast krvnog pritiska.

Hidrohlorotiazid

S hidrohlorotiazidom dolazi do početka diureze za 2 sata nakon doze, izlučivanje je najveće nakon 4 sati i traje 6 do 12 sati. Antihipertenzivni učinak pojavi se nakon 3 do 4 dana i traje još do sedmicu dana nakon prekida liječenja.

Tokom dugotrajnog liječenja učinak na snižavanje krvnog pritiska primjetan je i kod manjih doza od onih koje su potrebne za diuretički učinak. Učinak na snižavanje krvnog pritiska prati blago povećanje filtracijske frakcije, bubrežnog krvožilnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Istovremeno uzimanje ramiprila i hidrohlorotiazida

U kliničkim ispitivanjima, kombinacija tih dvaju lijekova je snizila krvni pritisak više nego kad je svaki lijek davan sam.

Vjerovatno zbog blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, istovremena primjena ramiprila i hidrohlorotiazida naginje promjeni gubitka kalija zbog tih diuretika. Kombinacija ACE-inhibitora i tiazidnog diuretika uzrokuje sinergistički učinak te isto tako smanjuje rizik za hipokalijemiju koju uzrokuje sam diuretik.

Klinička efikasnost i sigurnost

Ramipril

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija I bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidrohlorotiazid

Nemelanomski karcinom kože: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, opažena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a. Jedno ispitivanje obuhvatilo je populaciju od 71533 slučajeva karcinoma bazalnih stanica (BCC) i 8629 slučajeva karcinoma pločastih stanica (SCC), koji su bili uspoređeni s 1430833 odnosno 172462 slučaja u kontrolnoj populaciji. Primjena visokih doza HCTZ-a (≥ 50000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora zabilježena je i kod karcinoma bazalnih

stanica i kod karcinoma pločastih stanica. Drugo ispitivanje je pokazalo moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izloženosti na HCTZ: 633 slučaja karcinoma usana uspoređeno je s 63067 ispitanika iz kontrolne skupine, uz primjenu strategije uzorkovanja na temelju rizika (risk-set sampling). Dokazana je jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora uz prilagođeni OR 2,1 (95% CI: 1,7 - 2,6) koji se povećao na OR 3,9 (3,0 - 4,9) kod primjene visoke doze (~25000 mg) i OR 7,7 (5,7 - 10,5) za najviše kumulativne doze (~100000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetika i metabolizam

Ramipril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, ramipril se brzo apsorbira iz probavnog trakta; vršna plazmatska koncentracija ramiprila dostignuta je za 1 sat. Na temelju pojavljivanja u urinu, udio apsorpcije je najmanje 56 % i nije značajno promijenjen utjecajem hrane u gastrointestinalnom traktu. Biološka raspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata je 45 % nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila.

Vršna plazmatska koncentracija ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, dostiže se 2 - 4 sata nakon uzimanja. Nakon doziranja jedanput na dan uobičajene doze ramiprila, plazmatska koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže ramiprilata dostiže se približno četvrti dan liječenja.

Raspodjela

Vežanje ramiprila i ramiprilata na bjelančevine je približno 73 %-tno odnosno 56 %-tno.

Metabolizam

Ramipril se skoro potpuno metabolizira u ramiprilat i diketopiperazinski ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

Izlučivanje

Metaboliti se primarno izlučuju preko bubrega. Plazmatska koncentracija ramiprilata opada višefazično. Zbog snažnog, saturabilnog vezanja na ACE i spore disocijacije s enzima, ramiprilat pokazuje produljenu terminalnu fazu eliminacije kod veoma male plazmatske koncentracije. Nakon višekratne doze jedanput na dan ramiprila, efektivno poluvrijeme koncentracije ramiprilata bilo je 13 - 17 sati za doze od 5 - 10 mg ramiprila i duže za niže doze, od 1,25 - 2,5 mg. Ova razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima za vezanje ramiprilata. Pojedinačna oralna doza ramiprila pokazuje nemjerljivu razinu ramiprila i njegovih metabolita u majčinu mlijeku. Učinak višekratnih doza nije poznat.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom (pogledajte poglavlje 4.2)

Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom izlučivanje ramiprilata kroz bubrege je smanjeno i njegov bubrežni klirens razmjernan je klirensu kreatinina. Posljedica toga je povećana koncentracija ramiprilata u plazmi koja se smanjuje sporije nego kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije (pogledajte poglavlje 4.2)

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat bio je usporen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza, a razina ramiprila u plazmi tih bolesnika bila je povećana. Ipak se vršna koncentracija ramiprilata u tih bolesnika ne razlikuje od one zabilježene kod osoba s normalnom funkcijom jetre.

Hidrohlorotiazid

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, oko 70 % hidrohlorotiazida se apsorbira iz probavnog trakta. Vršna koncentracija hidrohlorotiazida dostignuta je za 1,5 do 5 sati.

Raspodjela

Na bjelančevine u plazmi veže se približno 40 % hidrohlorotiazida.

Metabolizam

Metabolizam hidrohlorotiazida u jetri je zanemariv.

Izlučivanje

Hidrohlorotiazid se u nepromijenjenom obliku skoro potpuno (više od 95-postotno) odstranjuje kroz

bubrege. U 24 sata se izlučuje od 50 do 70 % pojedinačne peroralne doze. Poluvrijeme izlučivanja je od 5 do 6 sati.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (pogledajte poglavlje 4.2)

Izlučivanje hidrohlorotiazida kroz bubrege smanjeno je u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Bubrežni klirens hidrohlorotiazida proporcionalan je klirensu kreatinina. Posljedica je veća koncentracija hidrohlorotiazida u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (pogledajte poglavlje 4.2)

Farmakokinetika hidrohlorotiazida nije se bitno promijenila u bolesnika sa cirozom jetre.

U bolesnika sa srčanim popuštanjem nije istražena farmakokinetika hidrohlorotiazida.

Ramipril i hidrohlorotiazid

Istovremeno uzimanje ramiprila i hidrohlorotiazida ne utiče na biološku raspoloživost pojedinih sastojaka lijeka. Fiksnu kombinaciju 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida te slobodnu kombinaciju 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida možemo proučavati kao biološki jednakovrijedne.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija ramiprila i hidrohlorotiazida u dozi do 10.000 mg/kg nije kod štakora i miševa imala akutnih toksičnih učinaka. Studije o primjeni ponavljajućih doza provedene na štakorima i majmunima pokazale su samo poremećaje u ravnoteži elektrolita.

Studije na mutagenost i kancerogenost kombinacije obiju djelatnih supstanci nisu bile provedene.

Studije utjecaja na sposobnost razmnožavanja kod štakora i kunića pokazale su da je kombinacija nešto toksičnija nego pojedinačna komponenta, međutim niti jedna od studija nije pokazala teratogeni učinak kombinacije. Druge rizike za čovjeka nisu otkrili.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Natrij-hidrogenkarbonat, laktoza monohidrat, umreženi natrij-karmelozat, preželatinirani škrob i natrij-stearilfumarat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nema posebnih zahtjeva.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezevoara

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta u kutiji (3 blistera po 10 tableta).

6.6 Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje i postupanje s lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal bacite u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

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

Proizvođač gotovog lijeka

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

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Odobreno
ALMBIH
14.5.2024.

AMPRIL HL tableta 2,5 mg/12,5 mg 30 tableta: 04-07.3-2-11888/19 od 03.08.2020. godine
AMPRIL HD tableta 5 mg/25 mg 30 tableta: 04-07.3-2-11889/19 od 03.08.2020. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA:
14.05.2024.

**Odobreno
ALMBIH
14.5.2024.**