

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Piramil H 2,5 mg/12,5 mg tablete

Piramil H 5 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Piramil H 2,5 mg/12,5 mg tablete:

bele, podolgovate, biplanarne s faseto, z zarezo na obeh straneh in z na eni strani vtisnjeno oznako „R 15”.

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

Piramil H 5 mg/25 mg tablete:

bele, podolgovate, biplanarne s faseto, z zarezo na obeh straneh in z na eni strani vtisnjeno oznako „R 30”.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Stalna kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida je indicirana pri bolnikih, pri katerih ni mogoče zadostno nadzorovati krvnega tlaka samo z ramiprilom ali samo s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Piramil H je priporočljivo jemati enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj.

Zdravilo Piramil H se lahko zaužije pred obrokom, med njim ali po njem, saj hrana ne vpliva na biološko uporabnost zdravila (glejte poglavje 5.2).

Tablete zdravila Piramil H je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine. Tablet se ne sme žvečiti ali drobiti.

Odrasli

Odmerek se določa individualno, glede na profil bolnika (glejte poglavje 4.4) in uravnavanje krvnega tlaka. Dajanje stalne kombinacije ramipril/hidroklorotiazid se običajno priporoča po titraciji odmerkov posameznih komponent.

Zdravljenje z zdravilom Piramil H začnemo z najmanjšim možnim odmerkom. Če je potrebno, odmerek postopoma povečujemo, dokler ne dosežemo ciljnega krvnega tlaka; največja dovoljena odmerka sta 10 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida na dan.

Posebne populacije

Bolniki, ki dobivajo diuretike

Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo diuretike, je potrebna previdnost, saj lahko ob začetku zdravljenja pride do hipotenzije. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka diuretika ali zdravljenje z njim pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piramil H prekiniti.

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

Ledvična okvara

Zdravilo Piramil H je zaradi prisotnosti komponente hidroklorotiazid kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo je treba odmerke zdravila Piramil H najverjetneje zmanjšati. Bolniki s kreatininskim očistkom med 30 in 60 ml/min morajo po samostojnem zdravljenju z ramiprilom prejeti najmanjši možni odmerek stalne kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida. Največja dovoljena dnevna odmerka sta 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter je treba zdravljenje z zdravilom Piramil H uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Največja dovoljena dnevna odmerka sta 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida. Zdravilo Piramil H je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Zaradi večje verjetnosti pojava neželenih učinkov morajo biti začetni odmerki nižji, poznejša titracija odmerkov pa zelo postopna, zlasti pri zelo starih in oslabeledih bolnikih.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Piramil H ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Način uporabe

Peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge ACE inhibitorje (zaviralce angiotenzinske konvertaze), hidroklorotiazide, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamneza angioedema (dednega, idiopatskega ali predhodnega angioedema, povezanega z zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali AIIRA).
- Zunajtelesna zdravljenja, pri katerih je kri v stiku z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).

- Huda obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije pri samo eni delujoči ledvici.
- 2. in 3. trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) pri bolnikih, ki niso na dializi.
- Klinično pomembne elektrolitske motnje, ki se lahko po zdravljenju z zdravilom Piramil H še poslabšajo (glejte poglavje 4.4).
- Hudo okvarjeno delovanje jeter, hepatična encefalopatija.
- Sočasna uporaba zdravila Piramil H in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Piramil H 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, kamor spada tudi ramipril, ali z antagonisti receptorjev za angiotenzin II (AIIIRA) 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/AIIIRA nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE/AIIIRA takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

- *Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo*

- *Bolniki z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron*

Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron obstaja tveganje akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, zlasti če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič oziroma prvič v večjem odmerku. Pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron je treba pričakovati na primer pri naslednjih skupinah bolnikov ter zagotoviti ustrezen zdravniški nadzor, vključno s spremljanjem vrednosti krvnega tlaka:

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

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

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

V začetni fazi zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

- *Primarni hiperaldosteronizem*

Kombinacija ramipril + hidroklorotiazid ne predstavlja izbirnega zdravljenja za primarni hiperaldosteronizem. Če je kombinacija ramipril + hidroklorotiazid uporabljena pri bolniku s primarnim hiperaldosteronizmom, je treba skrbno nadzorovati koncentracijo kalija v plazmi.

- *Starejši*

Glejte poglavje 4.2.

- *Jetrna bolezen*

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

Kirurški posegi

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

Spremljanje ledvične funkcije

Ledvično funkcijo je treba oceniti pred zdravljenjem in med njim ter odmerek ustrezno prilagoditi, zlasti v prvih tednih zdravljenja. Še zlasti skrbno je treba spremljati delovanje ledvic pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2). Tveganje za poslabšanje delovanja ledvic obstaja predvsem pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, pri bolnikih po presaditvi ledvice ali pri bolnikih z renovaskularno boleznijo, vključno z bolniki s hemodinamsko pomembno enostransko stenozo ledvične arterije.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično boleznijo lahko tiazidi sprožijo uremijo. Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo lahko pride do kumulativnih učinkov učinkovine. Če se pojavi napredujoča okvara ledvic, ki se kaže s porastom nebeljakovinskega dušika, je treba zdravljenje ponovno skrbno pretehtati in razmisliti o morebitni prekinitvi terapije z diuretikom (glejte poglavje 4.3).

Neravnovesje elektrolitov

Kot pri vseh bolnikih, ki prejemajo diuretike, je treba v ustreznih presledkih meriti koncentracijo elektrolitov v serumu.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloremična alkalozna). Čeprav ob uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije, lahko hkratno zdravljenje z ramiprilom zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Tveganje za pojav nizkih vrednosti kalija v krvi je največje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih s hitro diurezo, pri bolnikih, ki prejemajo nezadostne količine elektrolitov ter pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH (glejte

poglavje 4.5). Prvo merjenje vrednosti kalija v serumu je treba opraviti v prvem tednu zdravljenja. Če se izkaže, da je koncentracija kalija nizka, je treba to korigirati. Možen je tudi pojav dilucijske hiponatriemije. Zmanjšanje koncentracije natrija je lahko sprva asimptomatsko, zato je treba vrednosti redno preverjati. Preverjanje naj bo pogostejše pri starostnikih in pri bolnikih s cirozo. Tiazidi povečajo izločanje magnezija v urinu, kar lahko povzroči hipomagneziemijo.

Spremljanje elektrolitov: hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Piramil H, so opazili hiperkaliemijo. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, bolnikih, ki so stari več kot 70 let, bolnikih z neurejeno sladkorno boleznijo in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev in druge učinkovine, ki povečajo vrednosti kalija v plazmi, ter pri bolnikih s stanji, kot so dehidracija, akutno srčno popuščanje, presnovna acidoza, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje elektrolitov: hiponatriemija

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

Hepatična encefalopatija

Neravnovesje elektrolitov zaradi diuretične terapije, vključno s hidroklorotiazidom, lahko pri bolnikih z boleznijo jeter povzroči hepatično encefalopatijo. V primeru hepatične encefalopatije je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Hiperkalciemija

Hidroklorotiazid pospešuje ledvično reabsorpcijo kalcija v ledvicah in lahko povzroči povečanje koncentracije kalcija v serumu, kar lahko moteče vpliva na preiskave delovanja paratiroidne žleze.

Angioedem

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 zdravila Piramil H. Zdravljenja z zdravilom Piramil H 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 racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

V primeru pojava angioedema je treba zdravljenje z zdravilom Piramil H takoj prekiniti in nemudoma uvesti drugo urgentno zdravljenje. Bolnikovo stanje je treba skrbno opazovati najmanj 12 do 24 ur in ga odпустiti šele po popolnem izginotju simptomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Piramil H, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju). Intestinalni simptomi angioedema so izginili po prekinitvi jemanja zaviralcev ACE.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Jemanje zaviralcev ACE poveča verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene. Pred začetkom desenzibilizacijske terapije je treba razmisliti o začasnem prenehanju jemanja zdravila Piramil H.

Nevtropenija/agranulocitoza

Obstajajo redka poročila o pojavu nevtropenije/agranulocitoze in depresiji kostnega mozga. Priporočljivo je spremljati število belih krvnih celic (levkocitov) za lažje odkrivanje morebitnega pojava levkopenije. Pogostejše spremljanje se priporoča v začetni fazi zdravljenja ter pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, pri bolnikih s kolagensko boleznijo (npr. eritematoznim lupusom ali sklerodermijo) ter vseh, ki se zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v krvni sliki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Akutna kratkovidnost in glavkomom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid, ki je sulfonamid, lahko povzroči idiosinkratno reakcijo, zaradi katere se pojavi akutna prehodna kratkovidnostjo in akutni glavkomom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno zmanjšanje ostrine ali očesno bolečino in se ponavadi pojavijo v roku nekaj ur do tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega kota lahko povzroči trajno izgubo vida. V okviru primarnega zdravljenja je potrebno zdravljenje s hidroklorotiazidom čim prej prekiniti. Če očesni tlak ostane neurejen, bo morda potrebno razmisliti o takojšnjem medicinskem ali kirurškem zdravljenju. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja lahko vključujejo alergijo na sulfonanamid ali penicilin v preteklosti.

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 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).

Etnične razlike

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

Kot pri drugih zaviralcih ACE je lahko ramipril manj učinkovit pri zmanjševanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, morda zaradi večje prevalence majhne koncentracije renina v populaciji črnih bolnikov s hipertenzijo.

Športniki

Hidroklorotiazid lahko povzroči pozitivne rezultate pri protidopinških testih.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidi lahko zmanjša toleranco za glukozo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo utegne biti potrebna prilagoditev odmerka inzulina ali peroralnih antidiabetičnih zdravil. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko razkrije prikrita sladkorna bolezen.

Zvišanje ravni holesterola in trigliceridov je povezano z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s tiazidnimi diuretiki, se lahko pojavi hiperurikemija ali pride do razvoja protina.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven in trdovraten in da preneha po ukinitvi terapije. Kašelj zaradi uporabe zaviralca ACE je treba upoštevati v diferencialni diagnozi kašlja.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev 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, blokatorjev 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 blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Drugo

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo pri bolnikih z ali brez alergije ali bronhialne astme v anamnezi. Poročali so o poslabšanju ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

Natrij

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

Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami, na primer dializa ali hemofiltracija z nekaterimi 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

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki

vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki povečajo vrednosti kalija v plazmi (vključno z antagonisti angiotenzina II, takrolimusom, ciklosporinom in heparinom):

Pojavi se lahko hiperkaliemija, zato je potrebno skrbno spremljanje vrednosti serumskega kalija.

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ramiprilom, 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 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 z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

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.

Antihipertenzivi (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno uživanje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin):

Pričakujemo lahko večje tveganje pojava hipotenzije (za diuretike glejte poglavje 4.2).

Vazopresorni simpatomimetiki in druge snovi (epinefrin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ramiprila:

Priporoča se nadzorovanje krvnega tlaka. Hidroklorotiazid lahko spremeni učinek vazopresornih simpatomimetikov.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi, ki lahko spremenijo število krvnih celic:

Večja verjetnost hematoloških reakcij (glejte poglavje 4.4).

Litijeve soli:

Zaviralci ACE lahko povzročijo zmanjšano izločanje litija in s tem povečanje njegove toksičnosti. Koncentracijo litija v serumu je treba skrbno spremljati. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in stopnjuje že tako večje tveganje za toksičnost litija, nastalo z uporabo zaviralcev ACE. Kombinirana uporaba ramiprila in hidroklorotiazida z litijem zato ni priporočljiva.

Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, vključno z inzulinom:

Pojavijo se lahko hipoglikemične reakcije. Hidroklorotiazid lahko oslabi učinek zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni. Zato je v začetni fazi sočasnega zdravljenja s temi zdravili priporočljivo še posebej skrbno spremljati raven glukoze v krvi.

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in acetilsalicilna kislina:

pričakujemo lahko zmanjšanje antihipertenzivnih učinkov zdravila Piramil H. Razen tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in NSAR poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in poslabšanje kaliemije.

Peroralni antikoagulantni:

Antikoagulantni učinek se lahko zaradi sočasne uporabe hidroklorotiazida zmanjša.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, večje količine likviricije, odvajala (v primeru dolgotrajne uporabe), in druga kaliuretična sredstva ali sredstva, ki zmanjšajo koncentracijo kalija v serumu:

Povečano tveganje za hipokaliemijo.

Pripravki digitalisa, aktivne učinkovine, za katere je znano, da podaljšujejo interval Q-T ter antiaritmiki:

Proaritmični toksični učinki se lahko v primeru elektrolitskih motenj (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija) povečajo oziroma se zmanjša njihov učinek.

Metildopa: Obstaja verjetnost hemolize.

Holestiramin in drugi enteralno uporabljeni ionski izmenjevalci: manjša absorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidne diuretike je treba vzeti najmanj eno uro pred temi zdravili ali štiri do šest ur po teh zdravilih.

Mišični relaksanti kurarinske vrste: Možna sta okrepitev in podaljšanje relaksantnega učinka na mišice.

Soli kalcija in zdravila, ki povečajo koncentracijo kalcija v serumu: Pri sočasnem dajanju hidroklorotiazida lahko pričakujemo porast serumske koncentracije kalcija; zato je potrebno skrbno spremljati vrednosti kalcija v serumu.

Karbamazepin: Tveganje za pojav hiponatriemije zaradi aditivnega učinka hidroklorotiazida.

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

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

Kinin: Hidroklorotiazid zmanjša izločanje kinina.

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem:

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

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Piramil H v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4) in je kontraindicirana v 2. in 3. trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

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

nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da terapija z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev za angiotenzin II (AIIRA) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje, se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Novorojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije. (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dolgotrajna izpostavljenost hidroklorotiazidu v zadnjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetoplacentno ishemijo in tveganje za upočasnen razvoj. Poročali so tudi o redkih pojavih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih, ki so bili izpostavljeni hidroklorotiazidu v bližnjem obdobju pred rojstvom. Hidroklorotiazid lahko zmanjša volumen plazme in tudi maternično-posteljčni pretok krvi.

Dojenje

Piramil H je v času dojenja kontraindiciran.

Ramipril in hidroklorotiazid prehajata v materino mleko v takšnem obsegu, da je vpliv na dojenega otroka verjeten, če doječa mati prejema terapevtske odmerke ramiprila in hidroklorotiazida. O uporabi ramiprila v času dojenja je na voljo premalo podatkov, zato je priporočljivo alternativno zdravljenje z učinkovinami, ki imajo boljše uveljavljene varnostne profile, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Hidroklorotiazid prehaja v materino mleko. Uporaba tiazidov je pri nosečnicah v obdobju dojenja povezana z upadom ali celo supresijo laktacije. Pojavijo se lahko hipersenzitivnost na učinkovine, izpeljane iz sulfonamida, hipokaliemija in jedrni ikterus. Zaradi možnosti resnih reakcij pri dojenih otrocih, ki se pojavijo zaradi obeh učinkovin v zdravlilu, je potrebna odločitev o tem, ali se prekine dojenje ali pa zdravljenje, upoštevajoč pomembnost terapije za doječo mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nekatere neželene reakcije (npr. simptomi znižanja krvnega tlaka, kot je omotičnost) lahko poslabšajo bolnikovo sposobnost koncentracije in odzivnosti ter posledično predstavljajo tveganje v okoliščinah, ko so te sposobnosti posebej pomembne (npr. pri vožnji ali upravljanju strojev).

To se lahko zgodi predvsem na začetku zdravljenja ali po zamenjavi zdravila. Po prvem odmerku oziroma poznejšem povečanju odmerka več ur ni priporočljivo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil kombinacije ramipril + hidroklorotiazid zajema neželene učinke, ki so povezani s hipotenzijo in/ali pomanjkanjem tekočine zaradi povečane diureze. Učinkovina ramipril lahko sproži trdovraten suh kašelj, učinkovina hidroklorotiazid pa lahko vodi v poslabšanje presnove glukoze, lipidov in sečne kisline. Obe učinkovini imata nasprotujoč si učinek na serumski kalij. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem ali anafilaktična reakcija, ledvična ali jetrna okvara, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija/agranulocitoza.

Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Vrednotenje neželenih učinkov temelji na naslednjih kategorijah pogostnosti:

Zelo pogosti	($\geq 1/10$)
Pogosti:	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni:	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Redki:	($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)
Zelo redki:	($< 1/10.000$)
Pogostnost neznana	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Znotraj vsake kategorije so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Pogostnost neznana
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)*
Srčne bolezni		miokardna ishemija vključno z angino pektoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem		miokardni infarkt
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		zmanjšanje števila levkocitov, zmanjšanje števila eritrocitov, zmanjšanje vrednosti hemoglobina, hemolitična anemija, zmanjšanje števila trombocitov		odpoved kostnega mozga, nevtropenija vključno z agranulocitozo, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija zaradi pomanjkanja tekočine
Bolezni živčevja	glavoboli, omotičnost	vrtočlavica, parestezija, tremor, motnje ravnotežja, pekoč občutek, disgevizija, agevizija		cerebralna ishemija, vključno z ishemično kapjo in prehodnimi ishemičnimi napadi, okvara psihomotoričnih sposobnosti, parozmija
Očesne bolezni		motnje vida, vključno z		ksantopsija, zmanjšana

		zamegljenim vidom, konjunktivitis		proizvodnja solz zaradi hidroklorotiazida, akutni glavkom zaprtega zakotja zaradi hidroklorotiazida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus		okvare sluha
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neproductiven, dražeč kašelj, bronhitis	sinuzitis, dispneja, zamašenost nosu		bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, alergijski alveolitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi hidroklorotiazida
Bolezni prebavil		vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodni občutki 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 ob zaviralcih ACE opisani primeri s smrtnim izidom), zvišane vrednosti encimov trebušne slinavke, angioedem tankega črevesa, sialoadenitis zaradi hidroklorotiazida
Bolezni ledvic in sečil		ledvična okvara vključno z akutno ledvično odpovedjo, povečano izločanje seča, zvečanje koncentracije sečnine v krvi, zvečanje koncentracije kreatinina v krvi		poslabšanje obstoječe proteinurije, intersticijski nefritis zaradi hidroklorotiazida
Bolezni kože in podkožnega tkiva		angioedem: zelo izjemoma je obstrukcija dihalnih poti zaradi edema lahko usodna; psoriaziformni dermatitis, hiperhidroza, izpuščaji, zlasti		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, ekfoliativni dermatitis,

		makopapularni, srbečica, alopecija		fotosenzitivnost, oniholiza, pemfigoiden ali lihenoiden eksanem ali enanem, urtikarija, sistemski lupus eritematozus zaradi hidroklorotiazida
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija		artralgija, mišični spazem, mišična šibkost, mišičnoskeletna okorelost, tetanija zaradi hidroklorotiazida
Presnovne in prehranske motnje	neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, zmanjšana toleranca za glukozo, zvečanje koncentracije glukoze v krvi, zvečanje koncentracije sečne kisline v krvi, poslabšanje protina, zvečanje koncentracije krvnega holesterola in/ali trigliceridov zaradi hidroklorotiazida	anoreksija, izguba teka, zmanjšane koncentracije kalija v krvi, žeja zaradi hidroklorotiazida	zvečanje koncentracije kalija v krvi zaradi ramiprila	zmanjšanje koncentracije natrija v krvi, glikozurija, metabolna alkalozna, hipokloremija, hipomagneziemija, hiperkalcemija, dehidracija zaradi hidroklorotiazida
Žilne bolezni		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, zardevanje		tromboza ob hudem pomanjkanju tekočine, žilna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudova bolezen, vaskulitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, astenija	bolečine v prsnem košu, pireksija		
Bolezni imunskega sistema				anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije na ramipril

				ali anafilaktične reakcije na hidroklorotiazid, porast titra protijedrnih protiteles
Bolezni endokrinega sistema				Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holestatični ali citolitični hepatitis (zelo redko z usodnim izidom), zvišanje jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina, kalkulozni holecistitis zaradi hidroklorotiazida		akutna jetrna odpoved, holestatična zlatenica, okvara jetrnih celic
Motnje reprodukcije in dojk		prehodna erektilna impotenca		zmanjšán libido, ginekomastija
Psihiatrične motnje		depresija, apatija, anksioznost, živčnost, motnje spanja, vključno s somnolenco		Zmedenost, nemir, motnje pozornosti

*Nemelanomski 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

Med simptomi, povezanimi s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (s hudo hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje, ledvična odpoved, srčna aritmija, motnje zavesti vključno s komo, cerebralne konvulzije pareza in paralitični ileus.

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

Zdravljenje

Bolnika je treba skrbno nadzorovati. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Predlagani ukrepi zajemajo primarno detoksifikacijo (izpiranje želodca, uporaba adsorbentov) ter ukrepe za vzpostavitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo adrenergičnih agonistov alfa 1 ali angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, se s hemodializo slabo izloča iz splošnega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: **zaviralci angiotenzinske konvertaze**, Ramipril in diuretiki
Oznaka ATC: C09BA05

Mehanizem delovanja

Ramipril

Ramiprilat, ki je aktivni presnovek predzdravila ramiprila, zavira delovanje encima dipeptidil-karboksipeptidaze I (sinonimi: angiotenzin-konvertirajoči encim, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivu katalizira pretvarjanje angiotenzina I v aktivni vazokonstriktor angiotenzin II in razgradnjo aktivnega vazodilatatorja bradikinina. Zmanjšana stopnja nastajanja angiotenzina II in zaviranje razgradnje bradikinina povzročita vazodilatacijo.

Angiotenzin II spodbuja tudi izločanje aldosterona, zato ramiprilat povzroča zmanjšanje izločanja aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je bil manjši pri črnih (osebah afro-karibskega porekla) hipertenzivnih bolnikih (običajno nizkoreninska hipertenzivna populacija) kot pri bolnikih nečrncih.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega učinka tiazidnih diuretikov še ni povsem znan. Zavira ponovno absorpcijo natrija in klorida v distalnih tubulih. Povečano izločanje teh ionov preko ledvic spremlja povečano izločanje urina (zaradi ozmotskega vezanja ionov na vodo). Izločanje kalija in magnezija se poveča, medtem ko se izločanje sečne kisline zmanjša. Možni mehanizmi antihipertenzivnega delovanja hidroklorotiazida so: spremenjeno ravnovesje natrija, zmanjšanje prostornine zunajcelične tekočine in plazme, sprememba upora ledvičnih žil ali zmanjšanje odzivnosti na norepinefrin in angiotenzin II.

Farmakodinamični učinki

Ramipril

Dajanje ramiprila povzroči izrazito zmanjšanje upora perifernih arterij. Na splošno ni večjih sprememb v pretoku krvi skozi ledvice in stopnji glomerularne filtracije. Dajanje ramiprila bolnikom s hipertenzijo povzroči znižanje krvnega tlaka v ležečem in stoječem položaju, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvence.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek po enkratnem odmerjanju pojavi 1 do 2 uri po peroralnem dajanju. Največji učinek enkratnega odmerka je običajno dosežen 3 do 6 ur po peroralnem dajanju. Antihipertenzivni učinek enkratnega odmerka običajno traja 24 ur. Največji antihipertenzivni učinek dolgotrajnega zdravljenja z ramiprilom je navadno dosežen po 3 do 4 tednih. Pokazalo se je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

Nenadno prenehanje zdravljenja z ramiprilom ne povzroči hitrega in obsežnega preobratnega zvišanja krvnega tlaka.

Hidroklorotiazid

Do diureze pride v 2 urah po dajanju hidroklorotiazida, največji učinek je dosežen po približno 4 urah in traja približno 6 do 12 ur.

Antihipertenzivni učinek se pojavi po 3 do 4 dneh in lahko traja še en teden po prekinitvi zdravljenja.

Učinek zniževanja krvnega tlaka spremlja rahlo povečanje hitrosti glomerularne filtracije, upora ledvičnih žil in aktivnosti renina v plazmi.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje s kombinacijo ramipril-hidroklorotiazid

V kliničnih preskušanjih je kombinacija povzročila večje znižanje krvnega tlaka kot dajanje posameznih učinkovin. Zdi se, da sočasno dajanje ramiprila in hidroklorotiazida do neke mere odpravlja izgubljanje kalija, ki spremlja tiazidne diuretike, najverjetneje zaradi blokade delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika ustvari sinergističen učinek ter obenem zmanjša tveganje za hipokaliemijo, ki jo sicer povzroči samostojno uporabljeni diuretik.

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 opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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

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

Ramipril se po peroralni uporabi hitro absorbira iz prebavil; najvišje plazemske koncentracije so dosežene v eni uri. Po merjenju prisotnosti v urinu je bila absorpcija ramiprila vsaj 56 %. Zaužita hrana ne vpliva bistveno na absorpcijo ramiprila. Biološka razpoložljivost aktivnega presnovka ramiprilata po zaužitju 2,5-miligramskega in 5-miligramskega odmerka ramiprila je 45 %.

Največje plazemske koncentracije ramiprilata, edinega aktivnega presnovka ramiprila, so dosežene 2-4 ure po zaužitju ramiprila. Ramiprilat doseže koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi običajnih odmerkov ramiprila in odmerjanju enkrat na dan približno četrty dan zdravljenja.

Distribucija

Vezava ramiprila na serumske beljakovine znaša približno 73 %, vezava ramiprilata pa približno 56 %.

Biotransformacija

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

Izločanje

Izločanje presnovkov poteka predvsem skozi ledvice. Koncentracije ramiprilata v plazmi se zmanjšujejo večfazno. Zaradi tesne, nasičene vezave na ACE ter počasnega ločevanja od encima ima ramiprilat podaljšano končno fazo izločanja z zelo majhnimi koncentracijami v plazmi.

Po večkratnem dajanju enkratnih dnevni odmerkov ramiprila je učinkovit razpolovni čas koncentracij ramiprilata pri odmerku 5-10 mg 13-17 ur, še daljši pa je pri nižjih odmerkih 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana s saturabilno kapaciteto encima za vezavo ramiprilata. Po zaužitju enkratnega odmerka ramiprila, le-tega ter njegovih presnovkov ne zaznamo v materinem mleku. Učinek večkratnega odmerjanja ni znan.

Druge posebne populacije

Ledvična okvara (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je ledvično izločanje ramiprilata zmanjšano, ledvični očistek ramiprilata pa je sorazmeren s kreatininskim očistkom. Zaradi tega se povečajo koncentracije ramiprilata v plazmi in je izločanje ramiprilata upočasnjeno v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Jetrna okvara (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je presnova ramiprila v ramiprilat zaradi zmanjšane aktivnosti jetrnih esteraz zamaknjena, zato se povečajo koncentracije ramiprila v plazmi. Najvišje koncentracije ramiprilata pri teh bolnikih pa so vendarle enake kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Po peroralni uporabi se iz prebavil absorbira približno 70 % hidroklorotiazida. Največje plazemske koncentracije hidroklorotiazida so dosežene 1,5–5 ur po peroralni uporabi.

Porazdelitev

Približno 40 % hidroklorotiazida se veže na proteine v plazmi.

Biotransformacija

Presnova hidroklorotiazida v jetrih je zanemarljiva.

Izločanje

Hidroklorotiazid se skoraj popolnoma (> 95 %) in v nespremenjeni obliki izloči preko ledvic; 50 do 70 % enkratnega peroralnega odmerka se izloči v 24 urah. Razpolovni čas izločanja je 5 do 6 ur.

Druge posebne populacije

Ledvična okvara (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je ledvično izločanje hidroklorotiazida zmanjšano, ledvični očistek hidroklorotiazida pa je sorazmeren s kreatininskim očistkom. Zaradi tega se povečajo koncentracije hidroklorotiazida v plazmi in upadejo počasneje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Jetrna okvara (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih s cirozo jeter farmakokinetika hidroklorotiazida ni bistveno spremenjena. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem farmakokinetike hidroklorotiazida niso preučevali.

Ramipril in hidroklorotiazid

Sočasno jemanje ramiprila in hidroklorotiazida ne vpliva na biološko razpoložljivost nobene od posameznih sestavin. Kombinacijo imamo lahko za biološko ekvivalentno produktom, ki vsebujejo posamezno učinkovino.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida v odmerkih do 10.000 mg/kg pri podganah in miših ni pokazala akutne toksičnosti. Študije z dajanjem večkratnih odmerkov, opravljene na podganah in opicah, so ugotovile samo motnje v ravnovesju elektrolitov.

Raziskave mutagenosti in kancerogenosti kombinacije ramipril/hidroklorotiazid niso bile opravljene, saj raziskave posameznih komponent niso pokazale nikakršnih tveganj.

Študije reprodukcije na podganah in kuncih so pokazale, da je kombinacija ramipril/hidroklorotiazid nekoliko bolj toksična kot posamezni komponenti, vendar nobena od raziskav ni potrdila teratogenih učinkov kombinacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza,
mikrokristalna celuloza,
predgelirani koruzni škrob,
natrijev hidrogenkarbonat,
natrijev stearilfumarat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

HDPE vsebnik: Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija, vstavljen v škatlo, ali vsebnik iz polietilena velike gostote. Steklenica je zaprta z navojno zaporko iz polipropilena, v katerem je nameščeno sušilno sredstvo (beli silikagel).

V ovojninah je 14, 20, 28, 30, 50, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

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

2,5 mg/12,5 mg: H/05/01262/001-007,015-021

5 mg/25 mg: H/05/01262/008-014,022-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 06. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 05. 11. 2008

JAZMP-II/044,II/046,IA/048,IB/049-10. 05. 2019

13c-158657+155493+1677419+168240

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 05. 2019