

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vivace Plus L[®], 2,5 mg/12,5 mg, tableta

INN: ramipril/hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđeni dejstvom: laktoza, monohidrat

Za kompletan spisak svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bele ili skoro bele, duguljaste, neobložene, ravne tablete, 4 x 8 mm, sa podeonom linijom na jednoj strani i oznakom 12,5 na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek laše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija doze je indikovana kod pacijenata kod kojih se kontrola krvnog pritiska nije mogla postići samo ramiprilom ili samo hidrohlortiazidom.

4.2. Doziranje i način primene

Za oralnu primenu.

Preporučuje se primena leka Vivace Plus L jednom dnevno uvek u isto vreme, obično ujutru.

Lek Vivace Plus L se može uzimati pre, za vreme ili posle obroka, zbog toga što hrana nema uticaj na njegovu bioraspoloživost (videti odeljak 5.2).

Lek Vivace Plus L treba popiti sa vodom. Tableta se ne sme žvakati ili mrviti.

Odrasli

Doziranje bi trebalo uskladiti individualno sa profilom pacijenta (videti odeljak 4.4) i kontrolom krvnog pritiska. Primena fiksne kombinacije ramiprila i hidrohlortiazida se obično preporučuje nakon titracije doza pojedinačnih komponenti.

Primenu leka Vivace Plus L bi trebalo otpočeti sa najmanjim dostupnim dozama. Ukoliko je neophodno, doza se može progresivno povećavati do postizanja ciljnog krvnog pritiska; najveća dopuštena dnevna doza je 10 mg ramiprila i 25 mg hidrohlortiazida dnevno.

Posebne populacije

Pacijenti na terapiji diureticima

Kod pacijenata koji se istovremeno leče diureticima, savetuje se oprez usled moguće pojave hipotenzije po otpočinjanju lečenja. Pre početka lečenja ovim lekom treba razmotriti smanjenje ili prekid doze lečenja diureticima.

Ukoliko prekid lečenja nije moguć, preporučuje se da se terapija započne najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25

mg dnevno) sa slobodnim izborom kombinacije. Nakon ovoga preporučuje se promena na inicijalnu dnevnu dozu ne veću od 2,5 mg ramiprila/12,5 mg hidrohloriazida.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Vivace Plus L je kontraindikovan kod ozbiljnog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) zbog hidrohloriazida - diuretičke komponente (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno smanjenje doze leka Vivace Plus L. Pacijenti sa klirensom kreatinina između 30 i 60 mL/min smeju da se leče najmanjim fiksnim dozama ramiprila i hidrohloriazida u kombinaciji nakon primene ramiprila u monoterapiji. Maksimalne terapijske doze su 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohloriazida dnevno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, terapija lekom Vivace Plus L se mora započeti pod pažljivim medicinskim praćenjem i sa maksimalnim dnevnim dozama od 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohloriazida. Lek Vivace Plus L je kontraindikovan kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

Inicijalne doze bi trebalo da budu manje a kasnija titracija doza postepenija usled veće mogućnosti ispoljavanja neželjenih dejstava, naročito kod veoma starih i iscrpljenih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Lek Vivace Plus L se ne preporučuje kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina zbog nedovoljnog broja podataka u vezi njegove bezbednosti i efikasnosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi ACE inhibitor, hidrohloriazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili bilo koju pomoćnu supstancu ovog leka (videti odeljak 6.1).
- Angioedem u anamnezi (nasledni, idiopatski ili usled angioedema prilikom prethodne primene ACE inhibitora ili antagonista receptora za angiotenzin II (ARA).
- Ekstrakorporalni tretmani koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5)
- Značajna bilateralna skleroza renalne arterije ili renalna arterijska stenoza u preostalom funkcionalnom bubregu
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- Period laktacije (videti odeljak 4.6)
- Ozbiljno oštećena funkcija bubrega sa klirensom kreatinina ispod 30 mL/min kod pacijenata koji se ne podvrgavaju dijalizi
- Klinički značajan poremećaja elektrolita koji može pogoršati prateću terapiju lekom Vivace Plus L (videti odeljak 4.4)
- Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega, hepatička encefalopatija.
- Istovremena primena leka Vivace Plus L, sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetesom ili sa umereno do ozbiljno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <60 mL/min).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebne populacije

Tokom trudnoće ne bi trebalo započinjati terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril, ili antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA). Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, žene koje planiraju trudnoću trebaju preći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima dokazani bezbednosni profil u trudnoći. Nakon utvrđivanja trudnoće treba odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II i ako je neophodno započeti sa alternativnom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema

Kod osetljivih pacijenata su prijavljivani slučajevi hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i promena u funkciji bubrega

(uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) kao posledica inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, naročito prilikom kombinovane primene sa lekovima koji takođe utiču na taj sistem. U skladu sa tim, dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (npr. primenom ramiprila zajedno sa drugim blokatorima renin-angiotenzin-aldosteron sistema kao što je aliskiren) se ne preporučuje. Preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega ukoliko se istovremena primena ovih lekova smatra neophodnom. Primena ramiprila u kombinaciji sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 60 mL/min) (videti odeljak 4.3).

- Pacijenti sa posebnim rizikom od hipotenzije
 - pacijenti sa prekomerno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron

Pacijenti sa prekomerno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron su pod posebnim rizikom od akutnog i izraženog pada krvnog pritiska i poremećaja bubrežne funkcije usled ACE inhibicije, pogotovo kada se ACE inhibitor primenjuje po prvi put istovremeno sa diuretikom ili prilikom prvog povećanja doze. Može se očekivati značajna aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosterona II, i u skladu s tim treba započeti sa alternativnom terapijom uključujući praćenje krvnog pritiska kod sledećih stanja:

- pacijenti sa teškom hipotenzijom
- pacijenti sa dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom
- pacijenti sa hemodinamski relevantnom smetnjom priliva ili odliva krvi iz leve komore (npr. stenozna aortnog ili mitralnog zaliska)
- pacijenti sa unilateralnom stenozom renalne arterije u drugom funkcionalnom bubregu
- pacijenti kod kojih postoji ili se može javiti deplecija tečnosti ili soli (uključujući pacijente koji primenjuju diuretike)
- pacijenti sa cirozom jetre i/ili ascitesom
- pacijenti koji se podvrgavaju većem operativnom zahvatu ili tokom anestezije agensima koji mogu izazvati hipotenziju.

Generalno, preporučuje se korekcija dehidracije, hipovolemije ili deplecije soli pre započinjanja terapije (međutim, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, takve korektivne mere se moraju pažljivo razmotriti u odnosu na mogući rizik od opterećenja volumenom).

Operativni zahvat

Preporučuje se da se primena inhibitora angiotenzin-konvertujućih enzima kao što je ramipril obustavi tamo gde je to moguće jedan dan pre operacije.

- *Pacijenti sa rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije*

Inicijalna faza tretmana zahteva posebno medicinsko praćenje.

- *Primarni hiperaldosteronizam*

Kombinacija ramiprila i hidrohloriazida ne predstavlja terapiju izbora kod pacijenata sa primarnim hiperaldosteronizmom. Ukoliko se kombinacija ramiprila i hidrohloriazida primenjuje kod pacijenata sa primarnim hiperaldosteronizmom, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

- *Stariji pacijenti*

Videti odeljak 4.2

- *Pacijenti sa oboljenjem jetre*

Disbalans elektrolita usled terapije diureticima uključujući hidrohloriazid može prouzrokovati hepaticnu encefalopatiju kod pacijenata sa oboljenjem jetre.

Praćenje funkcije bubrega

Potrebna je procena renalne funkcije pre i tokom terapije i prilagođavanja doze, pogotovo tokom prvih nedelja terapije. Naročito je potrebno pažljivo praćenje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, naročito kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega, ili kod pacijenata sa renovaskularnim oboljenjem uključujući pacijente sa hemodinamski relevantnom unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Poremećaj funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, tiazidi mogu precipitirati uremiju. Kumulativni efekti aktivne supstance mogu da se razviju kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Ako progresivno oštećenje funkcije bubrega postane evidentno,

na šta ukazuje porast neproteinskog azota, potrebno je pažljivo ponovno razmatranje terapije, sa posebnom pažnjom na mogućnost prekida terapije diureticima (videti odeljak 4.3).

Disbalans elektrolita

Kod svih pacijenata kod kojih je u terapiji zastupljena i primena diuretika, potrebno je periodično, u redovnim vremenskim intervalima proveravati koncentraciju elektrolita seruma. Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu dovesti do disbalansa tečnosti ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremijska alkalozija). Iako se hipokalemija može razviti primenom tiazidnih diuretika, istovremena terapija ramiprilom može smanjiti hipokalemiju indukovanu primenom diuretika. Rizik od hipokalemije je najveći kod pacijenata sa cirozom jetre, zatim pacijenata kod kojih se javlja prevelika diureza, kod pacijenata koji dobijaju neadekvatne elektrolite i kod pacijenata koji istovremeno dobijaju terapiju kortikosteroidima ili ACTH (videti odeljak 4.5). Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi je potrebno izvesti tokom prve nedelje po započinjanju terapije. Ukoliko se utvrdi nizak nivo kalijuma, potrebno je sprovesti korekcije. Takođe se može javiti diluciona hiponatremija. Smanjenje koncentracije natrijuma u krvi inicijalno može biti asimptomatsko, tako da se redovne analize smatraju neizostavnim. Analize je potrebno češće sprovoditi kod starijih i pacijenata sa cirozom. Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može uzrokovati hipomagneziju.

Hiperkalemija

Zapažena je hiperkalemija kod nekih pacijenata lečenih ACE inhibitorima uključujući lek Vivace Plus L. Pacijenti sa povećanim rizikom od razvoja hiperkalemije obuhvataju slučajeve insuficijencije bubrega, starije pacijente (> 70 godina), pacijente sa nekontrolisanim dijabetesom, ili pacijente koji koriste soli kalijuma, diuretike koji štede kalijum i druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi, takođe stanja poput dehidracije, akutne dekompenzacije srca, metaboličke acidoze. Ukoliko se istovremena primena gore navedenih lekova pokaže zaista neophodnom, preporučuje se redovno praćenje koncentracija kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Hiponatremija

Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH), i prateća hiponatremija je zabeležena kod pojedinih pacijenata lečenih ramiprilom. Preporučuje se redovno praćenje koncentracije natrijuma u serumu kod starijih pacijenata kao i kod ostalih pacijenata koji imaju rizik od nastanka hiponatremije.

Hepatička encefalopatija

Poremećaji elektrolita uzrokovani diuretskom terapijom uključujući primenu hidrohlorotiazida mogu dovesti do hepatične encefalopatije kod pacijenata sa oboljenjem jetre. Potrebno je odmah prekinuti terapiju u slučaju hepatične encefalopatije.

Hiperkalcemija

Hidrohlorotiazid stimuliše reapsorpciju kalcijuma u bubrežima i može uzrokovati hiperkalcemiju. Takođe, može interferirati sa nalazima testova paratiroidne funkcije.

Angioedem

Prijavljivani su angioedem kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima uključujući ramipril (videti odeljak 4.8).

Rizik se može povećati kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji mTOR, inhibitorima, vildagliptinom ili racekadotrilom.

U slučaju pojave angioedema mora se obustaviti primena leka Vivace Plus L.

Odmah treba pribеći urgentnoj terapiji. Pacijente treba držati na posmatranju tokom najmanje 12 do 24 časa i otpustiti ih iz bolnice tek nakon kompletnog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem je prijavljivan kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima uključujući lek Vivace Plus L (videti odeljak 4.8). Kod ovih pacijenata je prisutan abdominalni bol (sa ili bez mučnine i povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povlače se nakon obustavljanja terapije ACE inhibitorima.

Anafilaktičke reakcije tokom desenzitizacije

Verovatnoća i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora. Može se razmotriti privremeni prekid primene leka Vivace Plus L pre desenzitizacije.

Neutropenija / Agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza su retko zapažane, dok su takođe zabeležene prijave depresije koštane srži. Preporučuje se praćenje broja belih krvnih zrnaca kako bi se na vreme otkrila moguća leukopenija. Savetuje se češće praćenje u inicijalnoj fazi terapije i kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, pacijenata sa istovremenim oboljenjem kolagenog tkiva (npr. eritematozni lupus ili skleroderma), kao i kod svih pacijenata lečenih drugim lekovima koji mogu

dovesti do promena u krvnoj slici (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Akutna miopija i glaukom uskog (zatvorenog) ugla

Hidrohlortiazid, sulfonamid po hemijskoj strukturi, može uzrokovati reakcije idiosinkrazije, dovodeći do akutne tranzitorne miopije i akutnog glaukoma uskog ugla. Simptomi uključuju akutni početak sa smanjenjem oštrine vida ili bolom u predelu oka i karakteristično se javljaju u roku od nekoliko sati ili nedelja po otpočinjanju terapije. Nelečeni akutni glaukom uskog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarni terapijski cilj je prekid primene hidrohlortiazida što je pre moguće. Hitni medicinski ili hirurški tretman se može razmotriti ukoliko nije moguće uspostaviti kontrolu očnog pritiska. Faktori rizika za nastanak glaukoma uskog ugla uključuju primenu sulfonamida ili preosetljivost na peniciline u anamnezi.

Etničke razlike

ACE inhibitori uzrokuju povećanu incidencu angioedema kod pacijenata afričkog porekla u odnosu na pacijente drugih rasa. Kao i kod ostalih ACE inhibitora, ramipril može biti manje efikasan u smanjenju krvnog pritiska kod crnaca u odnosu na pacijente drugih rasa, što je možda uzrokovano većom prevalencijom hipertenzije sa malom koncentracijom renina u populaciji crne rase sa hipertenzijom.

Sportisti

Hidrohlortiazid može uzrokovati pozitivni nalaz u anti-doping analizama sportista.

Metabolički i endokrini efekti

Terapija tiazidima može dovesti do poremećaja tolerancije na glukozu. Kod pacijenata sa dijabetesom će možda biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili oralnih hipoglikemika. Latentni dijabetes može postati manifestan tokom terapije tiazidima.

Porast koncentracija holesterola i triglicerida može biti udružen sa terapijom tiazidnim diureticima. Može se javiti hiperurikemija ili precipitirati manifestni giht kod nekih pacijenata koji dobijaju terapiju tiazidima.

Kašalj

Tokom primene ACE inhibitora zabeležena je pojava kašlja. Karakteristično kašalj je neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmotriti kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

Ostalo

Reakcije senzitivnosti se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez alergija ili bronhijalne astme u anamnezi. Prijavljena je mogućnost egzacerbacije ili aktivacije sistemskog eritemskog lupusa.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek. ,

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovane kombinacije

Zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija, kontraindikovani su ekstrakorporalni tretmani lečenja tokom kojih krv dolazi u kontakt sa negativno naelektrisanim površinama, tokom dijalize ili hemofiltracije sa membranama visokog protoka (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine sa dekstran-sulfatom, usled povećanog rizika od ozbiljnih anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, potrebno je razmotriti upotrebu drugog tipa dijalizne membrane ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

Lekovi koji sadrže aliskiren

Kombinacija ramiprila sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetesom ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega i ne preporučuje se kod ostalih pacijenata (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Mere opreza

Soli kalijuma, heparin, diuretici koji zadržavaju kalijum i druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi (uključujući antagoniste receptora za angiotenzin II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin): može doći

do razvoja hipokalemije; u skladu sa tim, potrebno je pažljivo praćenje serumskih koncentracija kalijuma.

Antihipertenzivni lekovi (npr. diuretici) i druge supstance koje mogu smanjiti krvni pritisak (npr. nitrati, triciklični antidepressivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): može se očekivati povećani rizik za nastanak hipotenzije (videti odeljak 4.2 za diuretike).

Vazopresorni simpatomimetici i druge supstance (adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni efekat ramiprila: preporučuje se praćenje krvnog pritiska. Dodatno, hidrohloriazid može odložiti razvoj efekata vazopresornih simpatomimetika.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstance koje mogu dovesti do promena u krvnoj slici, povećana je verovatnoća ispoljavanja hematoloških reakcija (videti odeljak 4.4).

Soli litijuma: Ekskrecija litijuma može biti smanjena ACE inhibitorima a samim tim toksičnost litijuma može biti povećana. Koncentracija litijuma se mora pratiti. Istovremena primena tiazidnih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litijuma i dodatno iskomplikovati ionako povećani rizik od ispoljavanja toksičnosti litijuma uzrokovanih kombinacijom sa ACE inhibitorima. U skladu sa tim, primena ramiprila i hidrohloriazida u kombinaciji sa litijumom se ne preporučuje.

Antidijabetici lekovi uključujući insulin: mogu se javiti hipoglikemijske reakcije. Hidrohloriazid može umanjiti dejstvo antidijabetika. Tokom inicijalne faze istovremene primene, preporučuje se posebno pažljivo praćenje koncentracija glukoze u krvi.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i acetilsalicilna kiselina: može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog efekta leka Vivace Plus L. Takođe, istovremena terapija ACE inhibitorima i NSAIL može prouzrokovati porast rizika od narušavanja funkcije bubrega i porasta kalemije.

Oralni antikoagulansi: antikoagulantni efekat može biti smanjen usled istovremene primene hidrohloriazida.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine korena sladića (Glycyrrhiza glabra radix), laksativa (u slučaju produžene primene), i drugih lekova koji smanjuju koncentraciju kalijuma u plazmi: povećan rizik od hipokalemije.

Preparati na bazi digitalisa, aktivne supstance koje produžavaju QT interval i antiaritmici: njihova proaritmogena aktivnost može biti pojačana ili se njihov antiaritmijski efekat može smanjiti u prisustvu poremećaja elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezija).

Metildopa: moguća hemoliza

Holestiramin ili drugi enterobno primenjeni jonski izmenjivači: smanjena resorpcija hidrohloriazida. Diuretike na bazi sulfonamida treba primeniti najmanje jedan sat pre ili četiri do šest sati nakon primene ovih lekova.

Mišićni relaksansi tipa kurarea: moguće intenziviranje i produženje efekta relaksacije mišića.

Kalcijumove soli i lekovi koji povećavaju koncentraciju kalcijuma u plazmi: može se očekivati povećanje serumskih koncentracija kalcijuma u slučaju istovremene primene hidrohloriazida; u skladu sa tim, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih koncentracija kalcijuma.

Karbamazepin: rizik od hiponatremije usled aditivnog efekta sa hidrohloriazidom.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod: u slučaju dehidratacije izazvane primenom diuretika uključujući hidrohloriazid, postoji povećan rizik od akutne insuficijencije bubrega, posebno prilikom primene većih doza kontrastnog sredstva koje sadrži jod.

Penicilin: hidrohloriazid se izlučuje u distalnim tubulima, i smanjuje izlučivanje penicilina.

Hinin: hidrohlorotiazid smanjuje ekskreciju hinina.

Heparin: moguće je porast koncentracije kalijuma u serumu.

Vildagliptin: zabeležena je povećana incidenca angioedema kod pacijenata koji su uzimali vildagliptin sa ACE inhibitorima.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća:

Primena leka Vivace Plus L se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4), a kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog efekta ACE inhibitora tokom prvog tromesečja trudnoće nisu dostupni za donošenje definitivnih zaključaka: ne može se, međutim isključiti mali porast rizika. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću bi trebalo da nastave terapiju lekom sa dobro ustanovljenim bezbednosnim profilom u trudnoći, osim ukoliko se terapija lekom Vivace Plus L ne smatra neophodnom. Kada se utvrdi trudnoća potrebno je odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima, i ukoliko je neophodno, započeti alternativnu terapiju sa dobro poznatim bezbednosnim profilom.

Utvrđeno je da terapija ACE inhibitorima/Antagonistima receptora za angiotenin II (AIIRA) tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće dovodi do fetotoksičnosti kod ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidroamniona usporenja osifikacije lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija). (Takođe videti odeljak 5.3). Ukoliko je do izlaganja ACE inhibitoru došlo u drugom ili trećem trimestru trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled renalne funkcije i lobanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (videti takođe odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlorotiazid može u slučaju dugotrajnog izlaganja tokom trećeg tromesečja trudnoće prouzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i povećati rizik od zaostatka u rastu. Štaviše, prijavljivani su retki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi u slučaju izlaganja leku blizu termina porođaja. Hidrohlorotiazid može dovesti do smanjenja volumena plazme kao i uteroplacentalnog protoka krvi.

Dojenje:

Lek Vivace Plus L je kontraindikovan tokom dojenja.

Ramipril i hidrohlorotiazid se izlučuju u majčino mleko, u količinama koje će verovatno imati uticaj na odojče, ukoliko su dojiljama propisane terapijske doze ramiprila i hidrohlorotiazida. Nema dovoljno informacija u vezi primene ramiprila tokom dojenja i preporučuje se prelaz na alternativnu terapiju sa dobro poznatim i povoljnijim bezbednosnim profilom, pogotovo ako je u pitanju novorođenče ili nedonošče. Hidrohlorotiazid se izlučuje u majčino mleko. Primena tiazida tokom dojenja je udružena sa smanjenom laktacijom ili čak supresijom laktacije kod majki koje doje. Može se javiti preosetljivost na aktivne supstance derivate sulfonamida, hipokalemije ili bilirubinske encefalopatije. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija odojčeta na obe aktivne supstance treba doneti odluku o prekidu dojenja ili terapije, uzimajući u obzir važnost terapije za majku.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Neka neželjena dejstva (npr. simptomi pada krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) mogu oslabiti sposobnost koncentracije i brzinu reagovanja kod pacijenta i, prema tome, mogu predstavljati rizik u situacijama u kojima su ove sposobnosti posebno važne, npr. kod upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Pomenuti simptomi se naročito mogu javiti na početku lečenja, ili prilikom prelaska sa drugih lekova na lek Vivace Plus L. Ne preporučuje se upravljanje motornim vozilima niti rukovanje mašinama nekoliko sati nakon primene prve doze ili nakon povećanja doza.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednosni profil ramiprila i hidrohloriazida uključuje neželjena dejstva koja se javljaju u kontekstu hipotenzije i/ili gubitka tečnosti usled pojačane diureze. Ramipril može uzrokovati perzistentan suvi kašalj, dok hidrohloriazid može dovesti do pogoršanja metabolizma glukoze, lipida i mokraćne kiseline. Ove dve aktivne supstance imaju suprotni uticaj na koncentraciju kalijuma u plazmi. Ozbiljna neželjena dejstva uključuju angioedem ili anafilaktičke reakcije, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, ozbiljne reakcije na koži i neutropeniju/agranulocitozu.

Učestalost neželjenih dejstava je definisana na sledeći način:

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznato (učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su predstavljena prema opadajućoj ozbiljnosti.

	Često	Povremeno	Veoma retko	Nepoznato
<i>Kardiološki poremećaji</i>		ishemija miokarda uključujući anginu pektoris, tahikardiju, aritmiju, palpitacije, periferni edem		infarkt miokarda
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		smanjen broj belih krvnih zrnaca, smanjen broj crvenih krvnih zrnaca, smanjena koncentracija hemoglobina, hemolitička anemija, smanjen broj trombocita		depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija Hemokoncentracija u kontekstu gubitka tečnosti
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, vrtoglavica	vertigo, parestezija, tremor, poremećaj ravnoteže, osećaj pečenja, disgeuzija, ageuzija		Cerebralna ishemija uključujući ishemijski šlog i tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih sposobnosti, parosmija
<i>Poremećaji oka</i>		smetnje sa vidom, uključujući zamućen vid i konjunktivitis		ksantopsija, smanjena lakrimacija zbog hidrohloriazida, akutni glaukom uskog ugla zbog hidrohloriazida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		tinitus		oštećenje sluha
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	neproductivni kašalj, bronhitis	sinuzitis, dispneja, kongestija nosa		bronhospazam, uključujući pogoršanje astme alergijski alveolitis, nekardiogeni plućni edem zbog hidrohloriazida
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		gastrointestinalno zapaljenje, digestivne smetnje, nelagodnost u abdomenu, dispepsija, gastritis, mučnina, konstipacija	povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, dijareja, bol u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta, suva usta	pankreatitis (izuzetno su prijavljivani fatalni slučajevi sa upotrebom ACE inhibitora), povećana koncentracija enzima pankreasa, angioedem tankog creva sijaloadenitis utrokovan

		gingivitis uzrokovan hidrohloriazidom		hidrohloriazidom
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		oštećenje funkcije bubrega uključujući akutnu insuficijenciju bubrega, pojačana ekskrecija urina, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi		pogoršanje postojeće proteinurije intersticijalni nefritis uzrokovan hidrohloriazidom
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		angioedem: izuzetno, opstrukcija disajnih puteva nastala zbog angioedema može imati fatalni ishod; psoriaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip, pogotovo makulopapularni osip, svrab, alopecija		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson-ov sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, reakcije fotosenzitivnosti, oniholiza, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, urtikarija sistemski lupus erythematodes uzrokovan hidrohloriazidom
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		mijalgija		artralgija, mišićni spazam mišićna slabost, mišićnoskeletna ukočenost, tetanija uzrokovana hidrohloriazidom
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	neodgovarajuća kontrola dijabetesa, smanjena tolerancija na glukozu, porast koncentracije glukoze u krvi, porast koncentracije mokraćne kiseline u krvi, pogoršanje gihta, porast koncentracije holesterola i/ili triglicerida u krvi uzrokovan hidrohloriazidom	anoreksija, smanjeni apetit smanjenje koncentracije kalijuma u krvi, žeđ uzrokovana hidrohloriazidom	porast koncentracije kalijuma u krvi uzrokovane ramiprilom	smanjenje koncentracije natrijuma u krvi glikozurija, metabolička alkalozna, hipohloremija, hipomagnezija, hiperkalcemija, dehidratacija uzrokovana hidrohloriazidom
<i>Vaskularni poremećaji</i>		hipotenzija, smanjenje ortostatskog krvnog pritiska, sinkopa, crvenilo praćeno osećajem vrućine		tromboza u kontekstu teškog gubitka tečnosti, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, <i>Raynaud</i> -ov fenomen, vaskulitis.
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	zamor, astenija	bol u grudima, pireksija		
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				anafilaktička ili anafilaktoidna reakcija na ramipril ili

				anafilaktička reakcija na hidrohloriazid, porast koncentracije antinuklearnih antitela
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		holestatski ili citolitički hepatitis (u izuzetno retkim slučajevima je dolazilo do fatalnog ishoda), porast koncentracije enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina kalkulozni holecistitis uzrokovan hidrohloriazidom		akutno oštećenje funkcije jetre, holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>		prolazna erektilna impotencija		smanjen libido, ginekomastija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaj sna uključujući somnolenciju		stanje konfuzije, nemir, poremećaj pažnje
<i>Endokrini poremećaji</i>				sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati prekomernu vazodilataciju (sa naglašenom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, disbalans elektrolita, insuficijenciju bubrega, srčanu aritmiju, poremećaje svesti uključujući komu, cerebralne konvulzije, parezu i paralitički ileus.

Kod predisponiranih pacijenata (npr. sa hiperplazijom prostate), predoziranje hidrohloriazidom može da uključi akutnu retenciju urina.

Trebalo bi pažljivo nadgledati pacijenta i sprovesti simptomatski i suportivni tretman. Predložene mere uključuju primarnu detoksikaciju (lavažu želuca i primenu adsorbenasa) i mere za ponovno uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući primenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, se slabo uklanja hemodijalizom iz velikog krvotoka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori ACE i diuretici

ATC šifra: C09BA05

Mehanizam dejstva

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit pro-leka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi; angiotenzin-konvertujući enzim; kininaza II). U plazmi i tkivima, ovaj enzim katalizuje konverziju angiotenzina u aktivnu vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II, kao i razlaganje aktivne vazodilatatorne supstance bradikinina. Smanjenje sinteze angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina uzrokuje vazodilataciju.

S obzirom na to da angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje sekrecije aldosterona. Uobičajeni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je slabije izražen kod hipertenzivnih pacijenata crne rase (afro-karipskog porekla- populacija hipertenzivnih pacijenata koji uobičajeno imaju nisku koncentraciju renina) u odnosu na druge etničke grupe.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog efekta tiazidnih diuretika nije potpuno jasan. Oni inhibiraju reapsorpciju natrijuma i hlorida u distalnim tubulima. Porast bubrežne ekskrecije ovih jona je povezan sa povećanim izlučivanjem urina (usled osmotskog vezivanja vode). Ekskrecija kalijuma i magnezijuma je povećana, dok je smanjena ekskrecija mokraćne kiseline. Mogući mehanizmi antihipertenzivnog dejstva hidrohlortiazida uključuju: modifikovan balans natrijuma, smanjenje ekstracelularnog volumena vode i volumena plazme, promena renalnog vaskularnog otpora kao i smanjeni odgovor na noradrenalin i angiotenzin II.

Farmakodinamski efekti

Ramipril

Primena ramiprila uzrokuje značajno smanjenje arterijskog perifernog otpora. Generalno, nema većih promena u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primena ramiprila pacijentima sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzatornog porasta frekvence rada srca.

Kod najvećeg broja pacijenata početak antihipertenzivnog dejstva pojedinačne doze postaje očigledan 1 do 2 sata nakon oralne primene leka. Maksimalni efekat pojedinačne doze se obično postiže u toku 3 do 6 sati nakon peroralne primene. Antihipertenzivni efekat pojedinačne doze obično traje 24 časa.

Maksimalni antihipertenzivni efekat tokom kontinuirane primene ramiprila generalno postaje očigledan nakon 3 do 4 nedelje. Pokazalo se da se antihipertenzivni efekat održava tokom dugotrajne terapije u trajanju od dve godine.

Nagli prekid primene ramiprila ne dovodi do brzog i naglog preteranog povećanja krvnog pritiska (*rebound* efekat).

Hidrohlortiazid

Sa hidrohlortiazidom, početak diuretičkog efekta nastupa nakon 2 sata, dok se maksimalni efekat ostvaruje nakon otprilike 4 sata, a dejstvo traje u proseku 6 do 12 sati.

Antihipertenzivni efekat započinje nakon 3 do 4 dana i može trajati do nedelju dana nakon prekida terapije ovim lekom.

Efekat smanjenja krvnog pritiska je udružen sa blagim porastom filtracione frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Istovremena primena ramiprila i hidrohlortiazida

U kliničkim ispitivanjima ova kombinacija je dovela do većeg smanjenja krvnog pritiska u odnosu na primenu svake od komponenti u monoterapiji. Moguće usled blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, istovremena primena ramiprila i hidrohlortiazida teži da preokrene negativni efekat na koncentraciju kalijuma koji je u vezi sa primenom diuretika iz ove grupe. Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom dovodi do sinergističkog efekta i takođe smanjuje rizik od hipokalemije provocirane diureticima u monoterapiji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika i metabolizam

Ramipril

Resorpcija

Nakon oralne primene ramipril se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta; maksimalne koncentracije leka u plazmi se postižu u toku jednog sata. Na osnovu analiza urina utvrđeno je da obim resorpcije iznosi najmanje 56%, i da na njega ne utiče značajno prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primene doze od 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Maksimalne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila u plazmi, dostižu se 2-4 časa nakon primene ramiprila. Koncentracije ramiprilata u plazmi u stanju ravnoteže (*steady-state*) nakon primene uobičajenih doza ramiprila u režimu doziranja jednom dnevno, postižu se otprilike četvrtog dana terapije.

Distribucija

Vezivanje ramiprila za proteine u serumu iznosi oko 73% za ramipril i oko 56% za ramiprilat.

Metabolizam

Ramipril se gotovo u potpunosti metaboliše do ramiprilata i do estra diketopiperazina, diketopiperazinske kiseline i glukuronida ramiprila i ramiprilata.

Eliminacija

Ekskrecija metabolita se prvenstveno odvija preko bubrega. Koncentracije ramiprilata u plazmi polifazno opadaju. Zbog svog visokog afiniteta i saturabilnog vezivanja za enzim, kao i spore disocijacije, ramiprilat pokazuje produženu eliminaciju u terminalnoj fazi pri veoma niskim koncentracijama u plazmi. Nakon višestrukih doza ramiprila primenjenih jednom dnevno, efektivno poluvreme ramiprilata je 13-17 sati pri dozi od 5 – 10 mg i nešto duže pri dozi od 1,25 – 2,5 mg. Razlika potiče od saturabilnog kapaciteta enzima da vezuje ramiprilat. Primena jednokratne doze ramiprila, nije dovela do prisustva ramiprila i njegovih metabolita u koncentraciji u kojoj bi se mogli detektovati u majčinom mleku. Ipak, efekat višestrukih doza nije poznat.

Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Renalna ekskrecija ramiprilata je smanjena kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, i renalni klirens ramiprilata je proporcionalno povezan sa klirensom kreatinina. Ovo rezultira povećanim koncentracijama ramiprilata u plazmi, koja se smanjuje sporije u odnosu na osobe sa normalnom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je odložen usled smanjenja aktivnosti hepatičkih esteraza, i koncentracije ramiprila u plazmi kod tih pacijenata su povećane. Maksimalne koncentracije ramiprilata kod ovih pacijenata se, međutim, ne razlikuju od onih uočenih kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

Hidrohlortiazid

Resorpcija

Nakon oralne primene, oko 70% hidrohlortiazida se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalne koncentracije hidrohlortiazida u plazmi se dostižu u toku 1,5 do 5 časova.

Distribucija

Vezivanje hidrohlortiazida za proteine plazme iznosi 40%.

Metabolizam

Hidrohlortiazid podleže zanemarljivom hepatičkom metabolizmu.

Eliminacija

Hidrohlortiazid se gotovo u potpunosti (> 95%) eliminiše u neizmenjenoj formi preko bubrega; 50 do 70% pojedinačne oralne doze se eliminiše u toku 24 časa. Poluvreme eliminacije iznosi 5 do 6 sati.

Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)

Renalna ekskrecija hidrohloriazida je smanjena kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, i renalni klirens hidrohloriazida je proporcionalno povezan za klirensom kreatinina. Ovo dovodi do povećanih koncentracija hidrohloriazida u plazmi, koje opadaju sporije nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljak 4.2)

Kod pacijenata sa cirozom jetre farmakokinetika hidrohloriazida nije značajno izmenjena. Farmakokinetika hidrohloriazida nije bila proučavana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Ramipril i hidrohloriazid

Istovremena primena ramiprila i hidrohloriazida ne utiče na njihovu međusobnu bioraspoloživost. Kombinacija fiksne doze se može smatrati bioekvivalentnom sa lekovima koji sadrže pojedinačne komponente.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod pacova i miševa kombinacija ramiprila i hidrohloriazida nije ispoljila simptome akutne toksičnosti u koncentracijama do 10 000 mg/kg. Ispitivanja primene ponovljenih doza izvedene na pacovima i majmunima su pokazale samo znake elektrolitnog disbalansa.

Nisu sprovedene studije mutagenosti i kancerogenosti sa aktivnim supstancama u kombinaciji, dok u studijama sa individualnim komponentama nije zabeležen rizik.

Ispitivanja reproduktivnosti kod pacova i kunića su pokazala da je primena kombinacije aktivnih supstanci donekle toksičnija od primene pojedinačnih komponenti, međutim nijedna studija nije potvrdila teratogeno dejstvo kombinacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

natrijum-hidrogenkarbonat;
laktoza, monohidrat;
kroskarmeloza-natrijum;
skrob preželatinizovan 1500;
natrijum-stearilfumarat.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe dve (2) godine.

Lek ne upotrebljavati nakon isteka roka upotrebe!

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati van vidokruga i domašaja dece!

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je blister Alu/Alu sa 7 tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi četiri blistera sa 7 tableta (ukupno 28 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljen lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZDRAVLJE AD LESKOVAC

Vlajkova 199, Leskovac

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 515-01-5638-09-001

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02203-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 23.11.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2017.