

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Corace® Plus; 2,5 mg + 12,5 mg; tablete

Corace® Plus; 5 mg + 25 mg; tablete

INN: ramipril, hidrohloriazid

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Corace Plus, 2,5 mg + 12,5 mg: Jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohloriazida. Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 64,5 mg laktoze monohidrat.

Corace Plus, 5 mg + 25 mg: Jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohloriazida. Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 129 mg laktoze monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Corace Plus, 2,5 mg + 12,5 mg: bele do skoro bele, duguljaste tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i oznakom 12.5 na drugoj strani, dimenzija 4,0 x 8,0 mm. Tableta se može podeliti na dve jednake polovine.

Corace Plus, 5 mg + 25 mg: bele do skoro bele duguljaste tablete sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i bočno, između podeone linije utisnute su oznake 2 i 5, dimenzija 5.0 x 10 mm. Tableta se može podeliti na dve jednake polovine.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Terapija hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija je indikovana kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom ramiprila ili hidrohloriazida.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Preporučuje se primena leka Corace Plus jednom dnevno, uvek u isto vreme u toku dana, obično ujutro.

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

Lek Corace Plus treba popiti sa vodom. Tableta se ne sme žvakati ili drobiti.

## Odrasli

Dozu treba individualno prilagoditi profilu pacijenta (videti odeljak 4.4) na osnovu kontrole krvnog pritiska. Primena fiksne kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida se obično preporučuje nakon titracije doze sa jednom pojedinačnom komponentom.

Terapiju lekom Corace Plus treba započeti najnižom dostupnom dozom. Ako je potrebno, doza se može postepeno povećati da bi se dostigla ciljna vrednost krvnog pritiska; maksimalna dozvoljena doza je 10 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida dnevno.

## Posebne populacije pacijenata

### *Pacijenti koji su na terapiji diureticima*

Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji diureticima, jer se može javiti hipotenzija nakon započinjanja terapije. Potrebno je razmotriti smanjenje doze diuretika ili prekid terapije diureticima pre započinjanja terapije lekom Corace Plus.

Ukoliko prekid terapije nije moguć, preporučuje se da se terapija započne najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) u slobodnoj kombinaciji. Nakon toga preporučuje se prelazak na inicijalnu dnevnu dozu ne veću od 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Ovaj lek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom zbog komponente hidrohlorotiazid (klirens kreatinina <30 mL / min) (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno smanjenje doze leka. Pacijenti sa klirensom kreatinina između 30 i 60 mL/min treba da se leče sa najnižom dozom fiksne kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida nakon primene samo ramiprila. Maksimalna dozvoljena doza je 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida dnevno.

### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, lečenje ovim lekom se mora započeti samo pod strogim medicinskim nadzorom, sa maksimalnim dnevnim dozama od 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Lek Corace Plus je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

### *Stariji pacijenti*

Početa doza treba da bude niža i potrebno je da naknadna titracija doze bude postepena zbog veće verovatnoće za pojavu neželjenih dejstava, posebno kod veoma starih i nemoćnih pacijenata.

### *Pedijatrijska populacija*

Ovaj lek se ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti.

## Način primene

Za oralnu primenu.

### 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi ACE inhibitor (inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima), hidrohlorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili bilo koje druge pomoćne supstance leka Corace Plus navedene u odeljku 6.1
- Angioedem u anamnezi (nasledni, idiopatski ili angioedem izazvan prethodnom terapijom ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzin II-AIIRA)
- Istovremena primena sa lekom sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Ekstrakorporalna terapija kod koje krv dolazi u kontakt sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5)
- Značajna bilateralna stenoza renalne arterije ili stenoza renalne arterije kod pacijenata sa jednim funkcionalnim bubregom
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.4 i 4.6)
- Dojenje (videti odeljak 4.6)
- Pacijenti sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije sa klirensom kreatinina manjim od 30mL/min, koji nisu na dijalizi
- Klinički značajan poremećaj elektrolita koji se može pogoršati nakon terapije lekom Corace Plus (videti odeljak 4.4)
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Hepatička encefalopatija
- Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min) (videti odeljke 4.5 i 5.1)

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Posebne populacije

#### • *Trudnoća*

Terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril ili blokatorima receptora angiotenzina II (*Angiotensin II Receptor Antagonists - AIIRAs*) ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim u slučajevima u kojima se kontinuirana terapija ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima ustanovljen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća ustanovi, terapiju ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i započeti drugu terapiju, ukoliko je to potrebno (videti odeljke 4.3 i 4.6).

#### • Pacijenti sa posebnim rizikom za pojavu hipotenzije

#### *Pacijenti sa izrazito aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom*

Kod pacijenata sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom, postoji rizik za pojavu akutnog, izrazitog pada krvnog pritiska i pogoršanja funkcije bubrega kao posledica inhibicije angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), posebno kada su ACE inhibitor ili istovremeno uzet diuretik primenjeni prvi put ili pri prvom povećanju doze.

Značajna aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron se može očekivati i neophodan je medicinski nadzor koji uključuje i praćenje vrednosti krvnog pritiska kod, na primer:

- pacijenata sa teškom hipertenzijom,
- pacijenata sa dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom,
- pacijenata sa hemodinamski značajnom opstrukcijom protoka kroz levu komoru (npr. stenoza aorte ili mitralnog zaliska),
- pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije kod kojih je drugi bubreg funkcionalan,
- pacijenata kod kojih postoji ili se može pojaviti gubitak soli i/ili tečnosti (uključujući pacijente koji su na terapiji diureticima)
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitesom
- pacijenata koji će biti podvrgnuti većem operativnom zahvatu ili tokom anestezije izazvane agensima koji dovode do hipotenzije.

Uopšteno, preporučuje se korekcija dehidracije, hipovolemije ili gubitka soli pre početka terapije (međutim kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom takve korektivne aktivnosti se moraju pažljivo odmeriti u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom).

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

Inicijalna faza terapije zahteva specijalni medicinski nadzor.

- *Primarni hiperaldosteronizam*

Kombinacija ramipril+hidrohlortiazid ne predstavlja terapiju izbora kod primarnog hiperaldosteronizma. Ako se ramipril+hidrohlortiazid koristi kod primarnog hiperaldosteronizma, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

- *Stariji pacijenti*

Videti odeljak 4.2.

- *Pacijenti sa oboljenjem jetre*

Poremećaji elektrolita zbog terapije diureticima uključujući i hidrohlortiazid može dovesti do hepatičke encefalopatije kod pacijenata sa oboljenjem jetre.

Hirurške intervencije

Preporučuje se da se terapija ACE inhibitorima kao što je ramipril obustavi, ukoliko je to moguće, jedan dan pre operacije.

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega treba proceniti pre i tokom terapije i prilagoditi dozu, posebno u prvim nedeljama terapije. Posebno je potrebno pažljivo praćenje stanja pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Postoji rizik od slabljenja funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega ili sa renovaskularnom bolešću uključujući pacijente sa hemodinamski relevantnom unilateralnom stenozom bubrežne arterije

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa bubrežnom bolešću, tiazidi mogu dovesti do uremije. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega može doći do kumulativnog dejstva aktivne supstance. Ako progresivno oštećenje bubrežne funkcije postane evidentno na šta ukazuje porast neproteinskog azota, neophodna je pažljiva ponovna procena terapije uz razmatranje mogućnosti prekida terapije diureticima (videti odeljak 4.3).

Poremećaj ravnoteže elektrolita

Kao i kod svakog pacijenta na terapiji diureticima, treba periodično obavljati kontrolu koncentracije elektrolita u serumu u određenim vremenskim intervalima. Tiazidi, uključujući i hidrohlortiazid mogu izazvati poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremijska alkalozna). Iako se hipokalemija može razviti primenom tiazidnih diuretika, istovremena terapija ramiprilom može smanjiti hipokalemiju izazvanu diuretikom. Rizik za nastanak hipokalemije je najveći kod pacijenata sa cirozom jetre, kod pacijenata sa brзом diurezom, kod pacijenata koji ne primaju adekvatnu nadoknadu elektrolita, kao i kod pacijenata na istovremenoj terapiji kortikosteroidima i ACTH (videti odeljak 4.5). Prva merenja koncentracije kalijuma u plazmi treba sprovesti tokom prve nedelje nakon početka terapije. Ako su koncentracije kalijuma niske, potrebna je korekcija. Može se javiti diluciona hiponatremija. Smanjenje koncentracije natrijuma može biti asimptomatsko u početku i redovne kontrole su neophodne. Analize treba sprovoditi češće kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa cirozom jetre. Takođe, dokazano je da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može dovesti do hipomagnezije.

### Praćenje elektrolita: Hiperkalemija

Hiperkalemija je zapažena kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i ovaj lek. Pacijenti kod kojih postoji rizik od razvoja hiperkalemije su oni sa insuficijencijom bubrega, stariji pacijenti (>70 godina), pacijenti sa nekontrolisanim dijabetesom ili stanja kao što su dehidracija, akutna srčana insuficijencija, metabolička acidoza.

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju usled inhibicije oslobađanja aldosterona. Ovaj efekat je obično beznačajan kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kod pacijenata sa narušenom funkcijom bubrega i/ili kod pacijenata koji uzimaju suplemente kalijuma (uključujući i zamene za so), diuretike koji štede kalijum ili druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi (npr. heparin trimetoprim ili co-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), a posebno antagonist aldosterona ili antagonist angiotenzin receptora, može se razviti hiperkalemija. Diuretike koji štede kalijum i antagonist angiotenzin receptora treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji primenjuju ACE inhibitore, a koncentraciju kalijuma u plazmi i bubrežu funkciju redovno pratiti (videti odeljak 4.5).

Ako se upotreba navedenih agenasa smatra pogodnom, preporučuje se redovno praćenje kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

### Praćenje elektrolita: Hiponatremija

Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) i posledične hiponatremije zabeležen je kod nekih pacijenata lečenih ramiprilom. Preporučuje se da se koncentracija natrijuma u serumu redovno prati kod starijih pacijenata kao i kod drugih pacijenata kod kojih postoji rizik od hiponatremije.

### Hepatična encefalopatija

Poremećaj elektrolita zbog terapije diureticima, uključujući i hidrohloriazid, može dovesti do hepatične encefalopatije kod pacijenata sa oboljenjem jetre. U slučaju encefalopatije, potrebno je odmah prekinuti terapiju.

### Hiperkalcemija

Hidrohloriazid stimuliše reapsorpciju kalcijuma u bubrežima i može izazvati hiperkalcemiju. Može uticati na rezultate testova funkcije paratiroidne žlezde.

### Angioedem

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući ramipril, prijavljeni su slučajevi angioedema (videti odeljak 4.8).

Istovremeno uzimanje ACE inhibitora mTOR inhibitora (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptina i neprilizin (NEP) inhibitora (kao što je racekadotril) može povećati rizik od pojave angioedema.

Kontraindikovana je istovremena primena ACE inhibitora i sakubitril/valsartana usled povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljak 4.3 i 4.5).

Ukoliko se u toku terapije pojavi angioedem, upotreba leka se mora odmah prekinuti i hitna terapija se mora brzo sprovesti. Pacijent mora biti pod lekarskim nadzorom najmanje 12 do 24 sati, a otpušta se tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem je zabeležen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima uključujući i ramipril (videti odeljak 4.8). Kod ovih pacijenata javio se bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

### Anafilaktičke reakcije tokom desenzitizacije

Verovatnoća i težina pojave anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene je povećana tokom terapije ACE inhibitorima. Treba razmotriti privremen prekid terapije pre desenzitizacije.

### Neutropenija / agranulocitoza

Neutropenija / agranulocitoza javljale su se u retkim slučajevima, depresija koštane srži je takođe prijavljena. Preporučuje se praćenje broja belih krvnih zrnaca kako bi se detektovala moguća leukopenija. Češće praćenje se savetuje u inicijalnoj fazi terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, sa istovremenom kolagenom bolešću (npr. lupus eritematosus ili sklerodermija) i svih ostalih koji su na terapiji lekovima koji mogu da dovedu do promene krvne slike (videti odeljke 4.5 i 4.8).

### Akutna miopija i glaukom zatvorenog ugla

Hidrohlorotiazid, sulfonamid, može izazvati idiosinkrazijsku reakciju, što dovodi do akutne prolazne miopije i glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštine vida i bol u oku i obično se javljaju samo nekoliko sati do nekoliko nedelja nakon početka terapije. Nelečen akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je prekid primene hidrohlorotiazida što je pre moguće. Potrebno je razmotriti brzo medicinsko ili hirurško lečenje ukoliko očni pritisak ne može da se stavi pod kontrolu. Faktori rizika za razvoj glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati poznatu alergiju na sulfonamide i peniciline.

### Etničke razlike

ACE inhibitori češće izazivaju angioedem kod pacijenata crne rase nego kod pripadnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, tako i ramipril može biti manje efikasan u snižavanju krvog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika drugih rasa, verovatno zbog veće prevalencije hipertenzije sa niskim nivoom renina u populaciji hipertenzivnih pacijenata crne rase.

### Sportisti

Hidrohlorotiazid može pokazati pozitivan rezultat na anti-doping testu.

### Metabolički i endokrini efekti

Terapija tiazidima može poremetiti toleranciju na glukozu. Kod pacijenata sa dijabetesom potrebno je prilagoditi dozu insulina ili oralnih hipoglikemika. Latentni dijabetes mellitus se može manifestovati tokom terapije tiazidima.

Tokom terapije tiazidnim diureticima može doći do povećanja nivoa holesterola i triglicerida.

Može se javiti hiperurikemija ili klinički evidentan giht kod određenih pacijenata koji su na terapiji tiazidima.

### Kašalj

Kod primene ACE inhibitora prijavljen je kašalj. Karakteristično je da je kašalj neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj indukovano ACE inhibitorima treba posmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

### Ostalo

Reakcije preosetljivosti se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez alergije i bronhijalne astme u anamnezi. Prijavljena je mogućnost egzacerbacije ili aktivacije sistemskog eritematoznog lupusa.

### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik za pojavu hipertenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom upotrebom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se stoga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovoditi samo uz stručni nadzor lekara specijaliste i strogim i čestim praćenjem bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora, ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

#### Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Corace Plus sadrži pomoćnu supstancu laktozu, monohidrat. 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**

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomoću kombinovane upotrebe ACE inhibitora, blokatora angiotenzina II receptora ili aliskirena udružena sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemije i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa upotrebom bilo kog pojedinačnog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Kontraindikovane kombinacije

Istovremena upotreba ACE inhibitora i sakubitril/valsartana je kontraindikovana s obzirom na to da dovodi do povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapija sakubitril/valsartanom se ne sme započeti pre nego što prođe 36 sati nakon uzimanja poslednje doze ramiprila. Terapija ramiprilom ne sme se započeti dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan.

Ekstrakorporalna terapija kod koje dolazi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama, kao što je dijaliza ili hemofiltracija pomoću visoko propustljivih membrana (npr. poliakrilonitrilnih membrana) i afereze lipoproteina male gustine pomoću dekstran sulfata zbog povećanog rizika za pojavu teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takvo lečenje neophodno treba razmotriti upotrebu drugih tipova membrana za dijalizu ili drugu klasu antihipertenzivnih lekova.

#### Mere opreza pri upotrebi

*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.

*Antihipertenzivi (npr. diuretici) i ostale supstance koje mogu sniziti krvni pritisak (npr. nitrati, triciklični antidepressivi, anestetici, akutni alkoholizam, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* Može se očekivati potenciranje rizika za pojavu hipotenzije (videti odeljak 4.2 o diureticima).

*Vazopresorni simpatikomimetici i druge supstance (npr. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ramiprila:*

Preporučuje se praćenje krvnog pritiska. Takođe, efekat vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidrohloriazidom.

*Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostale supstance koje mogu da dovedu do promene broja krvnih ćelija:*

Porast verovatnoće za pojavu hematoloških reakcija (videti odeljak 4.4).

*Soli litijuma:*

Ekskrecija litijuma može biti smanjena tokom primene ACE inhibitora i zbog toga može biti povećana toksičnost litijuma. Mora se pratiti koncentracija litijuma u krvi. Istovremena upotreba tiazidnih diuretika može povećati rizik za nastanak toksičnosti litijuma i povećati već povećan rizik za nastanak toksičnosti litijuma sa ACE inhibitorima. Zbog toga se ne preporučuje istovremena upotreba ramiprila i hidrohloriazida sa litijumom.

*Antidijabetici uključujući insulin:*

Mogu se pojaviti hipoglikemijske reakcije. Hidrohloriazid može smanjiti dejstvo antidijabetika. Preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi u početnoj fazi terapije.

*NSAIL i acetilsalicilna kiselina:*

Može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog dejstva ramiprila. Takođe, istovremena upotreba ACE inhibitora i NSAIL može da dovede do povećanog rizika za pogoršanje bubrežne funkcije i povećanja koncentracije kalijuma u serumu, kalemije.

*Oralni antikoagulansi:*

Istovremena upotreba hidrohloriazida može smanjiti antikoagulansni efekat.

*Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine slatkog korena, laksativi (u slučaju duže upotrebe), i druge supstance koje smanjuju koncentraciju kalijuma u plazmi:*

Povećavaju rizik od nastanka hipokalemije.

*Preparati digitalisa, aktivne supstance koje produžavaju QT interval i antiaritmici:*

Njihova proaritmijaska toksičnost se može povećati ili se može smanjiti antiaritmijasko dejstvo u prisustvu poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija).

*Metildopa:*

Moguća hemoliza.

*Holestiramin ili drugi enteralno primenjeni jonski izmenjivači:*

Smanjena resorpcija hidrohloriazida. Sulfonamidni diuretici treba da se uzmu najmanje jedan sat pre ili 4 do 6 sati nakon ovih lekova.

*Mišićni relaksansi tip kurare:*

Moguće je pojačano i produženo mišićno-relaksantno dejstvo.

*Kalcijumove soli i supstance koje povećavaju koncentraciju kalcijuma u plazmi:*

Povećanje kalcijuma u serumu se očekuje u slučaju istovremene primene hidrohloriazida. Neophodno je praćenje koncentracije kalcijuma u serumu.

*Karbamazepin:*

Rizik od hiponatremije zbog aditivnog dejstva sa hidrohloriazidom.



#### *Kontrastna sredstva sa jodom:*

U slučaju dehidracije indukovane diureticima, uključujući i hidrohloriazid, postoji povećan rizik za akutno oštećenje bubrega, posebno pri upotrebi većih doza kontrastnih sredstava sa jodom.

#### *Penicilin:*

Hidrohloriazid se izlučuje u distalnim tubulima i smanjuje ekskreciju penicilina.

#### *Hinin:*

Hidrohloriazid smanjuje ekskreciju kinina.

#### *Heparin:*

Može se razviti hiperkalemija kod istovremene upotrebe ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje serumskog kalijuma.

#### *mTOR inhibitori ili vildagliptin:*

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa lekovima kao što su mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ili vildagliptina može dovesti do povećanog rizika od pojave angioedema. Terapiju treba započeti uz oprez (videti odeljak 4.4).

#### *Neprilizin (NEP) inhibitori:*

Pri istovremenoj primeni ACE inhibitora i NEP inhibitora kao što je rasekadotril zabeležen je povećan rizik od nastanka angioedema (videti odeljak 4.4).

#### *Sakubitril/valsartan:*

Istovremena upotreba ACE inhibitora i sakubitril/valsartana je kontraindikovana s obzirom na to da dovodi do povećanog rizika od pojave angioedema.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4) i kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci u pogledu rizika od teratogenog dejstva usled izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili u potpunosti ubedljivi; međutim, mali porast rizika se ipak ne može isključiti. Ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, terapiju ACE inhibitorima kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba zameniti drugom antihipertenzivnom terapijom koja ima utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti odmah nakon utvrđivanja trudnoće i, ako je potrebno, započeti drugu adekvatnu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima/ antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće uzrokuje fetotoksičnost kod ljudi (smanjenje bubrežne funkcije, oligohidramnioza, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko je izloženost ACE inhibitorima nastupila u drugom ili trećem trimestru trudnoće preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lobanje. Stanje novorođenčadi, čije majke su uzimale ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohloriazid, u slučajevima produžene primene u toku trećeg trimestra trudnoće, može dovesti do fetoplacentalne ishemije i povećanog rizika retardacije rasta. Prijavljeni su i retki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi koja su bila izložena leku pre termina porođaja. Hidrohloriazid može dovesti do smanjenja volumena plazme i smanjenja uteroplacentalnog protoka krvi.

### *Dojenje*

Ovaj lek je kontraindikovan u periodu dojenja.

Ramipril i hidrohloriazid se u terapijskim dozama izlučuju u majčino mleko u koncentracijama u kojima utiču na odojče . Ne postoji dovoljno podataka u vezi sa upotrebom ramiprila tokom dojenja pa se preporučuju alternativni lekovi sa dobro utvrđenim bezbednosnim profilom, a naročito ukoliko je reč o novorođenčetu ili prevremeno rođenom detetu.

Hidrohloriazid se izlučuje u mleko. Upotreba tiazida u periodu dojenja se povezuje sa smanjenjem ili čak prestankom laktacije. Može se javiti preosetljivost na sulfonamide, hipokalemija i nuklearni ikterus. Zbog postojanja mogućnosti za nastanak ozbiljnih reakcija obe aktivne supstance na odojče, treba odlučiti da li da se prekine dojenje ili terapija, zavisno od važnosti ove terapije za majku.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neka neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) mogu uticati na koncentraciju i smanjiti sposobnost pacijenta da reaguje i zbog toga predstavljaju opasnost u situacijama u kojima su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. upravljanje vozilom ili mašinama).

To se može dogoditi posebno na početku terapije ili pri prelasku na drugi lek. Posle prve doze ili povećanja doze ne preporučuje se vožnja ili upravljanje mašinama u roku od nekoliko sati.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil ramiprila i hidrohloriazida uključuje neželjena dejstva koja se javljaju u sklopu hipotenzije i/ili gubitka tečnosti zbog povećane diureze. Aktivna supstanca ramipril, može indukovati dugotrajni suvi kašalj, dok hidrohloriazid može dovesti do pogoršanja metabolizma glukoze, lipida i mokraćne kiseline. Ove dve aktivne supstance imaju suprotno dejstvo na kalijum u plazmi. Ozbiljna neželjena dejstva uključuju angioedem ili anafilaktične reakcije, oštećenje bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije i neutropeniju/agranulocitozu.

##### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava leka

Učestalost neželjenih reakcija u tabeli definisana je sledećom konvencijom:

Veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po težini (od težih ka lakšim oblicima).

Klasa sistema organa	Česta	Povremena	Veoma retka	Nepoznata učestalost
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>		Smanjenje broja belih i crvenih krvnih zrnaca, sniženje hemoglobina, hemolitička anemija, smanjenje broja trombocita		Oštećenje koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija u smislu smanjenja volumena tečnosti

<u>Poremećaji imunskog sistema</u>				Anafilaktične ili anafilaktoidne reakcije zbog ramiprila ili zbog hidrohloriazida, povećanje antinuklearnih antitela
<u>Endokrini poremećaji</u>				Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<u>Poremećaji metabolizma i ishrane</u>	Poremećaj u kontroli dijabetesa, smanjenje tolerancije na glukozu, povećanje koncentracije glukoze u krvi, povećanje koncentracije mokraćne kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećanje holesterola i/ili triglicerida zbog hidrohloriazida	Anoreksija, smanjenje apetita, smanjenje koncentracije kalijuma u krvi, žeđ zbog hidrohloriazida	Povećanje koncentracije kalijuma u krvi zbog ramiprila	Smanjenje koncentracije natrijuma u krvi, glikozurija, metabolička alkalozia, hipohloremija, hipomagnezija, hiperkalcemija, dehidracija zbog hidrohloriazida
<u>Psijatrijski poremećaji</u>		Depresija, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaji sna uključujući i somnolentnost		Konfuzno stanje, psihomotorni nemir, poremećaj pažnje
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	Glavobolja, vrtoglavica	Vertigo, parestezije, tremor, poremećaj ravnoteže, osećaj peckanja, disgeuzija, ageuzija		Cerebralna ishemija uključujući ishemijski šlog i tranzitorni ishemijski atak, poremećaj psihomotorne funkcije, parosmija
<u>Poremećaji oka</u>		Poremećaj vida uključujući zamagljen vid, konjunktivitis		Ksantopsija, smanjenje lakrimacije zbog hidrohloriazida, akutni glaukom zatvorenog ugla uzrokovan hidrohloriazidom
<u>Poremećaji uha i centra za ravnotežu</u>		Tinitus		Oštećen sluh

<u>Kardiološki poremećaji</u>		Ishemija miokarda uključujući anginu pektoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem		Infarkt miokarda
<u>Vaskularni poremećaji</u>		Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine		Tromboza kao posledica značajnog smanjenja tečnosti, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, <i>Raynaud-ov</i> fenomen, vaskulitis
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>	Neproductivni, nadražajni kašalj, bronhitis	Sinuzitis, dispneja, nazalna kongestija		Bronhospazam uključujući i pogoršanje astme, alergijski alveolitis, pulmonalni edem zbog hidrohloriazida
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>		Gastrointestinalno zapaljenje, poremećaji varenja, abdominalna nelagodnost, dispepsija, gastritis, mučnina, konstipacija, gingivitis zbog hidrohloriazida	Povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, dijareja, bol u gornjem abdomenu, suva usta	Pankreatitis (sa smrtnim ishodom, koji je zabeležen veoma retko nakon upotrebe ACE inhibitora), povećanje pankreasnih enzima, angioedem tankog creva, sijaladenitis zbog hidrohloriazida
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>		Holestatski ili citolitički hepatitis (veoma retko sa smrtnim ishodom), povećanje enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina, kalkulozni holecistitis zbog hidrohloriazida		Akutna insuficijencija jetre, holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Angioedem: veoma retko opstrukcija disajnih organa zbog angioedema može imati smrtni ishod; psorijazni dermatitis, hiperhidroza, osip, naročito makulopapulozni, svrab, alopecija		Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, <i>erythema multiforme</i> , pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, reakcije fotosenzitivnosti,

				oniholiza, pemfigoid ili liheniformni egzantem ili enantem, urtikarija, sistemski eritematozni lupus zbog hidrohloriazida
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</u>		Mialgija		Artralgija, spazam mišića, slabost mišića, ukočenost, tetanija zbog hidrohloriazida
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>		Oštećenje bubrega uključujući i akutnu renalnu insuficijenciju, povećano izlučivanje urina, povećana koncentracija ureje i kreatinina u krvi		Pogoršanje postojeće proteinurije, intersticijalni nefritis zbog hidrohloriazida
<u>Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki</u>		Prolazna erektilna impotencija		Smanjenje libida, ginekomastija
<u>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</u>				Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</u>	Zamor, astenija	Bol u grudima, pireksija		

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### 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

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima uključuju izraženu perifernu vazodilataciju (sa hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita, oštećenje bubrega, aritmije, poremećaj svesti uključujući i komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus.

Kod predisponiranih pacijenata (npr. hiperplazija prostate) predoziranje hidrohlorotiazidom može dovesti do akutne urinarne retencije.

### Postupak kod predoziranja

Pacijente treba pažljivo pratiti i primeniti simptomatsku i potpurnu terapiju. U preporučene mere spadaju detoksikacija (gastrična lavaža, primena adsorbenata) i mere za povratak hemodinamske stabilnosti, uključujući i primenu alfa 1 adrenergičnih agonista ili primenu angiotenzina II (angiotenzinamid). Aktivni metabolit ramiprila, ramiprilat, se iz organizma slabo uklanja hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; inhibitori ACE i diuretici, ramipril i diuretici

**ATC šifra:** C09BA05

### Mehanizam delovanja

#### **Ramipril**

Ramiprilat, aktivni metabolit prekursora ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertujući enzim (ACE); kininaza II). U plazmi i tkivu ovaj enzim katalizuje konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikinina. Smanjenje stvaranja angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina dovode do vazodilatacije.

S obzirom na to da angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat izaziva smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosečan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorom je slabiji kod (Afro-Karipskih) pacijenata crne rase sa hipertenzijom (populacije sa hipertenzijom koja uobičajeno ima nisku koncentraciju renina) nego kod pacijenata koji su pripadnici drugih rasa.

#### **Hidrohlorotiazid**

Hidrohlorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog delovanja tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Oni inhibiraju reapsorpciju natrijuma i hlorida u distalnim tubulima. Povećano izlučivanje ovih jona je udruženo sa povećanim izlučivanjem urina (zbog osmotskog vezivanja vode). Povećano je izlučivanje kalijuma i magnezijuma, dok je izlučivanje mokraćne kiseline smanjeno. Moguće antihipertenzivni mehanizam hidrohlorotiazida je promena ravnoteže natrijuma, smanjenje ekstracelularne tečnosti i volumena plazme, promene u renalnom vaskularnom otporu i smanjen odgovor na noradrenalin i angiotenzin II.

### Farmakodinamski efekti

#### **Ramipril**

Primena ramiprila izaziva značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Uopšteno, ne postoje velike promene u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom vodi smanjenju krvnog pritiska u ležećem i stajaćem položaju, bez kompenzatornog povećanja brzine srčanih otkucaja. Antihipertenzivno dejstvo je vidljivo za 1-2 sata nakon uzimanja leka; maksimalni efekat pojedinačne doze se javlja 3-6 sati posle oralnog uzimanja leka. Antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze obično traje 24 sata. Maksimalni antihipertenzivni efekat je obično vidljiv posle 3 do 4

nedelje kontinuiranog lečenja ramiprilom. Pokazano je da se antihipertenzivno dejstvo održava tokom dugotrajne dvogodišnje terapije. Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog i prekomernog skoka krvnog pritiska

### **Hidrohlortiazid**

Posle primene hidrohlortiazida diureza počinje za 2 sata, najviše vrednosti se postižu nakon 4 sata i traju 6 do 12 sati.

Antihipertenzivni efekat se vidi nakon 3 do 4 dana i može trajati do 1 nedelje nakon prekida terapije. Smanjenje krvnog pritiska je udruženo sa malim porastom frakcije filtracije, renalnim vaskularnim otporom i aktivnošću renina u plazmi.

### Klinička efikasnost i bezbednost primene

#### Istovremena primena ramiprila i hidrohlortiazida

U kliničkim studijama, ova kombinacija je omogućila veće smanjenje krvnog pritiska nego pri primeni svake od aktivnih supstanci samostalno. Blokadom renin-angiotenzin-aldosteron sistema, primena ramiprila uz hidrohlortiazid omogućava smanjenje gubitka kalijuma izazvanog ovim diuretikom. Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom ima sinergistički efekat i istovremeno smanjuje rizik od hipokalemije koju može izazvati sama upotreba diuretika.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (engl. ONgoing Telmisartan Alone and incombination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (engl. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorima angiotenzin II receptora.

ONTARGET ispitivanje je sprovedeno na pacijentima koji su u anamnezi imali kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili sa dijabetes melitusom tip 2 koji su praćeni dokazanim organskim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D ispitivanje je sprovedeno na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala značajan pozitivan efekat u poređenju sa monoterapijom, na razvoj oštećenja bubrega i /ili kardiovaskularne smrtnosti ali je uočen povećan rizik za pojavu hipokalemije, akutne bubrežne insuficijencije i /ili hipotenzije u odnosu na monoterapiju. S obzirom na to da su njihova farmakodinamska svojstva slična, ti rezultati su takođe primenljivi za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. Upravo zbog ovoga ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE ispitivanje (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) sprovedeno je kako bi se procenila korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, sa kardiovaskularnim poremećajima ili bez njih. Ispitivanje je bilo prevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od neželjenih dejstava. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su češći u grupi koja je uzimala aliskiren nego u placebo grupi. Ista neželjena dejstva i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) prijavljena su češće u aliskiren grupi nego u placebo grupi.

#### *Nemelanomski karcinom kože:*

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida ( $\geq 50\,000$  mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. *risk-set sampling*). Pokazana je

povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlorotiazida (~25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Ramipril

#### Resorpcija

Ramipril se posle oralne primene brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta; maksimalne koncentracije u plazmi ramipril dostiže za jedan sat. Na osnovu analiza izlučivanja urinom, može se zaključiti da je stepen resorpcije najmanje 56% i da na nju značajno ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata posle oralne primene 2,5 mg i 5 mg je 45%.

Maksimalne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila u plazmi postižu se za 2–4 sata nakon uzimanja ramiprila. Koncentracije ramiprilata u stanju ravnoteže u plazmi posle primene jednom dnevno uobičajenih doza, postižu se otprilike do četvrtog dana lečenja.

#### Distribucija

Vezivanje ramiprila za serumske proteine je oko 73%, a ramiprilata je oko 56%.

#### Biotransformacija

Ramipril se skoro u potpunosti metaboliše u ramiprilat i u estar diketopiperazina, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

#### Eliminacija

Izlučivanje metabolita se odvija prvenstveno preko bubrega.

Koncentracije ramiprilata u plazmi opadaju polifazno. Zbog njegovog snažnog saturabilnog vezivanja za ACE i spore disocijacije od enzima, ramiprilat pokazuje produženu terminalnu fazu eliminacije pri veoma niskim koncentracijama u plazmi.

Efektivno poluvreme eliminacije ramiprilata posle ponovljene primene ramiprila jednom dnevno iznosi 13–17 sati pri primeni 5–10 mg ramiprila i značajno duže pri primeni nižih doza od 1,25–2,5mg ramiprila. Ova razlika je posledica saturabilnog kapaciteta enzima za vezivanje ramiprilata.

Koncentracije ramiprila i njegovih metabolita u izlučenom mleku nakon primenjene pojedinačne oralne doze, ne mogu se detektovati. Ipak, efekat ponovljenih doza je nepoznat.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2)*

Izlučivanje ramiprilata je smanjeno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, a klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Ovo rezultira povećanim koncentracijama ramiprilata u plazmi. Samim tim je i opadanje ovih koncentracija sporije, nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2)*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen zbog smanjene aktivnosti enzima esteraze i koncentracija ramiprila u plazmi je povećana. Međutim, maksimalne koncentracije ramiprilata se ne razlikuju od onih koje se javljaju kod pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre.

### Hidrohlorotiazid

#### Resorpcija

Posle oralne primene oko 70% hidrohlorotiazida se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalne koncentracije u plazmi hidrohlorotiazida se postižu za 1,5 do 5 sati.



## Distribucija

Vezivanje hidrohlorotiazida za proteine plazme je 40%.

## Biotransformacija

Metabolizam hidrohlorotiazid u jetri je zanemarljiv.

## Eliminacija

Hidrohlorotiazid se izlučuje preko bubrega, skoro u potpunosti nepromenjen (>95%); 50 do 70% pojedinačne oralne doze se eliminiše za 24 sata. Poluvreme eliminacije je 5 do 6 sati.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2)*

Izlučivanje je smanjeno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Renalni klirens hidrohlorotiazida je sličan klirensu kreatinina. Ovo dovodi do povećanja koncentracije hidrohlorotiazida u plazmi, a njeno smanjenje je znatno sporije nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2)*

Kod pacijenata sa cirozom jetre farmakokinetika hidrohlorotiazida nije značajno promenjena. Farmakokinetika hidrohlorotiazida nije ispitivana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

## **Ramipril i hidrohlorotiazid**

Istovremeno uzimanje ramiprila i hidrohlorotiazida ne utiče na njihovu bioraspoloživost. Bioraspoloživost obe aktivne supstance pri primeni fiksne kombinacije se može smatrati ekvivalentnom primenjenim monokomponentnim lekovima.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Kod pacova i miševa, kombinacija ramiprila i hidrohlorotiazida ne pokazuje akutno toksično delovanje do 10000 mg/kg. Studije ponovljenih doza na pacovima i majmunima pokazale su samo poremećaje ravnoteže elektrolita.

Pošto studije sa pojedinačnim aktivnim supstancama nisu pokazale nikakav rizik, studije mutagenosti i kancerogenosti nisu sprovedene.

Reproduktivne studije na pacovima i kunićima pokazale su da je kombinacija nešto toksičnija u odnosu na pojedinačne komponente, ali ni jedna od studija nije pokazala teratogeni efekat kombinacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

natrijum-hidrogenkarbonat  
laktoza, monohidrat  
kroskarmeloza-natrijum  
skrob, preželatinizovan  
natrijum-stearilfumarat

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju.

## **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je perforirani Al/Al blister (Al/OPA/PVC- aluminijumski blister).  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 7 tableta (ukupno 28 tableta) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ADOC D.O.O. BEOGRAD  
Milorada Jovanovića 11, Beograd

## **8. BROJ (EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Corace Plus; 28 x (2,5mg+12,5mg): 515-01-02508-19-001  
Corace Plus; 28x (5mg+25mg): 515-01-02509-19-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 21.11.2014.  
Datum poslednje obnove dozvole: 19.02.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2020.