

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ampril® HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete

INN: ramipril/hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 64,5 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Neobložene, pljosnate tablete oblika kapsule, bele do skoro bele boje, dimenzija 4,0 x 8,0 mm, koje sa jedne strane imaju podeonu liniju a sa druge strane oznaku „12.5“. Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija je indikovana kod pacijenata kod kojih se krvni pritisak ne može adekvatno kontrolisati pojedinačnom primenom ramiprila ili hidrohlortiazida.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporuka je da se lek Ampril HL uzima jednom dnevno, u isto vreme u toku dana, obično ujutru.

Lek Ampril HL se može uzeti pre, tokom ili nakon obroka, jer hrana ne utiče na bioraspoloživost leka (videti odeljak 5.2).

Lek Ampril HL treba progutati sa dosta tečnosti. Tablete se ne smeju žvakati ni lomiti.

Odrasli pacijenti

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

Terapiju lekom Ampril HL treba započeti najmanjom dostupnom dozom. Ako je potrebno, doza se može progresivno povećati da bi se dostigla ciljna vrednost krvnog pritiska; maksimalna dozvoljena doza je 10 mg ramiprila i 25 mg hidrohlortiazida dnevno.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti koji su na terapiji diureticima

Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji diureticima, s obzirom na to da se nakon započinjanja terapije može javiti hipotenzija. Potrebno je razmotriti smanjenje doze diuretika ili prekid terapije diureticima pre započinjanja terapije lekom Ampril HL.

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Ovaj lek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog hidrohlorotiazida (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 najmanjom dozom fiksne kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida nakon primene samo ramiprila. Maksimalna dozvoljena doza je 2,5 mg ramiprila i 12,5 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 strogom medicinskom kontrolom, sa maksimalnim dnevnim dozama od 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

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

Stariji pacijenti

Početna doza treba da bude manja i titracija doze koja sledi treba da bude postepenija 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 ispod 18 godina zbog nedovoljnih podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi ACE inhibitor (inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima), hidrohlorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Angioedem u anamnezi (nasledni, idiopatski ili angioedem izazvan prethodnom terapijom ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzin II -AIIRA).
- Istovremena upotreba sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Terapija lekom Ampril HL ne sme se započeti najmanje 36 sati od uzimanja poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti takođe odeljke 4.4 i 4.5).
- Ekstrakorporalna terapija pri kojoj dolazi do kontakta sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5).
- Izražena bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Dojenje (videti odeljak 4.6).
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega sa klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min, koji nisu na dijalizi.
- Klinički značajan poremećaj elektrolita koji se može pogoršati nakon teapije lekom Ampril HL (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 kada je GFR < 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 (engl. *Angiotensin II Receptor Antagonists - AIIARs*) 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 terapijsku opciju, koja ima ustanovljen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća ustanovi, terapiju ACE inhibitorima/ blokatorima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno započeti drugu odgovarajuću terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

- *Pacijenti sa posebnim rizikom za pojavu hipotenzije*

- Pacijenti sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom

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

Značajna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema se može očekivati, pa je neophodno osigurati medicinski nadzor, uključujući praćenje vrednosti krvnog pritiska kod:

- pacijenata sa teškom hipertenzijom;
- pacijenata sa dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom;
- pacijenata sa hemodinamski značajnom opstrukcijom protoka kroz levu komoru (npr. stenoza aorte ili mitralne valvule);
- 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 i pacijente koji su na terapiji diureticima);
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitesom;
- pacijenata koji će biti podvrgnuti većem operativnom zahvatu ili tokom anestezije agensima koji izazivaju hipotenziju.

Obično se preporučuje regulisanje dehidracije, hipovolemije ili gubitka soli pre započinjanja terapije (međutim, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, potrebno je posebno proceniti korist korektivne mere u odnosu na mogućnost rizika opterećenja volumenom).

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

Početna faza terapije zahteva poseban medicinski nadzor.

- *Primarni hiperaldosteronizam*

Kombinacija ramipril/hidrohlortiazid ne predstavlja terapiju izbora kod primarnog hiperaldosteronizma. Ako se ramipril/hidrohlortiazid koriste 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 inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, kao što je ramipril, prekine kad god je to moguće jedan dan pre operacije.

Praćenje funkcije bubrega

Funkciju bubrega treba procenjivati pre i tokom terapije i prilagoditi doziranje, posebno u prvim nedeljama terapije. Posebno je potrebno pažljivo praćenje pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega ili sa renovaskularnom bolešću uključujući pacijente sa hemodinamski značajnom 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 renalne funkcije postane evidentno na šta ukazuje povećanje vrednosti 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, potrebno je 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 alkalozia). 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 ubrzanom 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 male, potrebna je korekcija. Može se javiti i 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

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju, jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Taj efekat obično nije značajan kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Pacijenti kod kojih postoji rizik od razvoja hiperkalemije su oni kod kojih je prisutno oštećenje funkcije bubrega, pacijenti stariji od 70 godina, sa nekontrolisanim dijabetesom, pacijenti koji uzimaju kalijumove soli, diuretike koji štede kalijum, ili ostale aktivne supstance koje povećavaju kalijum u plazmi (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora) ili stanja kao što je dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Diuretike koje štede kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore, uz praćenje vrednosti kalijuma u serumu i bubrežne funkcije (videti odeljak 4.5).

Praćenje elektrolita: Hiponatremija

Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone*, 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 hidrohlortiazid, može dovesti do hepatične encefalopatije kod pacijenata sa oboljenjem jetre. U slučaju hepatične encefalopatije, potrebno je odmah prekinuti terapiju.

Hiperkalcemija

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

Preosetljivost/Angioedem

Angioedem je prijavljen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući ramipril (videti odeljak 4.8).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema. Lečenje sakubitril/valsartanom ne sme se započeti najmanje 36 sati od uzimanja poslednje doze ramipril/hidrohlortiazida. Lečenje ramipril/hidrohlortiazidom ne sme se započeti najmanje 36 sati od uzimanja poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremeno uzimanje ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (rapaminsko mesto vezivanja kod sisara (engl. *mammalian target of rapamycin*)) (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) i vildagliptinom može povećati rizik za nastanak angioedema (npr. otok disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5). Oprez je potreban kod započinjanja terapije racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitore.

U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti terapija lekom Ampril HL i hitno započeti mere urgentne terapije.

Pacijenta treba pratiti najmanje 12 do 24 sata i otpustiti ga nakon potpunog povlačenja simptoma.

Kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima uključujući i ramipril, prijavljena je pojava intestinalnog angioedema (videti odeljak 4.8). Kod ovih pacijenata javio se abdominalni bol (sa ili bez mučnine ili povraćanja).

Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

Anafilaktičke reakcije tokom terapije desenzitizacije

Verovatnoća razvoja kao i težina anafilaktičnih i anafilaktoidnih reakcija na ubod insekta i na druge alergene povećana je kod terapije ACE inhibitorima. Treba razmotriti privremeni prekid terapije pre desenzitizacije.

Akutna respiratorna toksičnost

Veoma retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS), su prijavljeni nakon uzimanja hidrohlortiazida. Plućni edem se obično razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati, nakon uzimanja hidrohlortiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, groznicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, treba obustaviti terapiju ramipril/hidrohlortiazidom i primeniti odgovarajuće lečenje. Hidrohlortiazid ne treba propisivati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon uzimanja hidrohlortiazida.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza se retko javljaju, a takođe je prijavljena i supresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja belih krvnih zrnaca kako bi se detektovala moguća leukopenija. Češće praćenje i kontrola potrebni su u početnoj fazi terapije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, i istovremeno prisutnom bolešću vezivnog tkiva (npr. *lupus erythematosus tili scleroderma*) kao i kod svih pacijenata lečenih lekovima koji mogu prouzrokovati promenu krvne slike (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Horoidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla

Hidrohlortiazid, kao i ostali sulfonamidi može izazvati idiosinkratsku reakciju, koja dovodi do horoidalne efuzije sa defektima u vidnom polju, prolazne miopije i akutnog 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 hidrohlortiazida 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

Angioedem izazvan primenom ACE inhibitora češće se javlja 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 malom koncentracijom renina hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Sportisti

Hidrohlortiazid 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 melitus se može manifestovati tokom terapije tiazidima.

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

Kod nekih pacijenata koji su na terapiji tiazidima može se javiti hiperurikemija ili se može ubrzati razvoj klinički evidentnog gihta.

Kašalj

Prilikom primene ACE inhibitora javlja se kašalj. Karakterističan je suvi, perzistentan, neproduktivni, uporan kašalj, koji nestaje tek sa prekidom terapije. Kašalj nastao usled primene ACE inhibitora 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 *lupusa erithematosusa*.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik za pojavu hipotenzije, 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 uz strogo i često praćenje funkcije bubrega, 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 (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlortiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlortiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlortiazid 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 hidrohlortiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Ampril HL sadrži laktozu. 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 sa kombinacijom valsartan/sakubitril je kontraindikovana s obzirom na to da dovodi do povećanja rizika od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapija ramiprilom ne sme se započeti dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja poslednje doze kombinacije valsartan/sakubitril. Primena kombinacije valsartan/sakubitril ne sme se inicirati pre isteka 36 sati od primene poslednje doze leka Ampril HL.

Ekstrakorporalna terapija kod koje krv dolazi u kontakt sa negativno naelektrisanim površinama, kao što je dijaliza ili hemofiltracija pomoću visoko propustljivih membrana (npr. poliakronitrilnih membrana) i afereze lipoproteina niske gustine dekstran sulfatom, zbog povećanog rizika za pojavu teških anafilaktičkih 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

Kalijumove soli, heparin, diuretici koji štede kalijum i druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin): iako serumski kalijum obično ostaje u granicama uobičajenih vrednosti, kod nekih pacijenata koji se leče kombinacijom ramipril/hidrohlortiazid može doći do hiperkalemije. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili soli koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja kalijuma u serumu. Oprez je neophodan kada se kombinacija ramipril/hidrohlortiazid primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum, poput amilorida. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija ramipril/hidrohlortiazid sa prethodno navedenim lekovima. Ako je indikovana istovremena primena, treba ih koristiti oprezno i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

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

Vazopresorni simpatomimetici i druge supstance (epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni efekat ramiprila: preporučuje se često merenje i kontrola krvnog pritiska. Takođe, efekat vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidrohlortiazidom.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostali lekovi koji mogu menjati krvnu sliku: povećava se verovatnoća hematoloških reakcija (videti odeljak 4.4).

Soli litijuma: ekskrecija litijuma se može smanjiti kod primene ACE inhibitora i zbog toga može biti povećana toksičnost litijuma. Koncentracija litijuma u serumu se mora kontrolisati. Istovremena upotreba tiazidnih diuretika može povećati rizik za nastanak toksičnosti litijuma i povećati već povećan rizik za nastanak toksičnosti litijuma uzrokovanu primenom ACE inhibitora. Zbog toga se ne preporučuje istovremena upotreba ramiprila i hidrohlortiazida sa litijumom.

Antidijabetici uključujući insulin: može doći do hipoglikemijske reakcije. Hidrohlortiazid može smanjiti dejstvo antidijabetika. Zbog toga se preporučuje česta kontrola koncentracije glukoze u krvi u početnoj fazi istovremene terapije.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i acetilsalicilna kiselina: može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog dejstva leka Ampril HL. Istovremeno lečenje ACE inhibitorima i nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) može povećati rizik od daljeg pogoršanja bubrežne funkcije i povećane koncentracije kalijuma u serumu, kalemije.

Oralni antikoagulansi: istovremena upotreba hidrohlortiazida može smanjiti antikoagulantni 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.

Lekovi na bazi digitalisa, aktivne supstance za koje je potvrđeno da utiču na produžavaje QT intervala i antiaritmici: moguća je pojačana proaritmijaska toksičnost ili smanjen antiaritmijski efekat u slučaju poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezija).

Metildopa: moguća hemoliza.

Holestiramin ili drugi enteralno primenjeni jonski izmenjivači: smanjena resorpcija hidrohlortiazida. Sulfonamidne diuretike treba uzimati najmanje jedan sat pre ili 4 do 6 sati nakon ovih lekova.

Mišićni relaksansi tipa kurare: moguće je pojačano i produženo dejstvo mišićnih-relaksanasa.

Kalcijumove soli i supstance koje povećavaju koncentraciju kalcijuma u plazmi: može se očekivati povećana koncentracija kalcijuma u plazmi u slučaju istovremene primene sa hidrohlortiazidom. Neophodno je praćenje koncentracije kalcijuma u serumu.

Karbamazepin: rizik od hiponatremije zbog aditivnog dejstva sa hidrohlortiazidom.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod: u slučaju dehidracije indukovane diureticima, uključujući i hidrohlortiazid, postoji povećan rizik za akutno oštećenje funkcije bubrega, posebno pri upotrebi većih doza kontrastnih sredstva koja sadrže jod.

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

Hinin: hidrohlortiazid smanjuje ekskreciju hinina.

Ciklosporin: hiperkalemija se može javiti tokom istovremene primene ACE inhibitora i ciklosporina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Heparin: hiperkalemija se može javiti tokom istovremene primene ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

mTOR inhibitori ili vildagliptin: povećan rizik od pojave angioedema je moguć kod pacijenata koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitore (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin. Oprez je posebno potreban na početku terapije (videti odeljak 4.4).

Neprilizin (NEP) inhibitori: povećan rizik od pojave angioedema prijavljen je kod istovremene upotrebe ACE inhibitora i NEP inhibitora kao što je racekadotril (videti odeljak 4.4).

Sakubitril/valsartan: istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana i povećava rizik od pojave angioedema.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): pacijenti koji istovremeno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan rizik od hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lečenje ovim lekom se ne preporučuje u prvom trimestru trudnoće (videti odeljak 4.4) i kontraindikovano je u drugom i trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 4.3).

Epidemiološki podaci o riziku od teratogenog dejstva kod primene ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu relevantni za donošenje zaključaka. Međutim, ne može se isključiti izvesno malo povećanje

rizika. Ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba savetovati da pređu na drugu odgovarajuću antihipertenzivnu terapiju sa dobro poznatim bezbednosnim profilom za upotrebu u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti lečenje ACE inhibitorima i ako je potrebno započeti drugu adekvatnu terapiju.

Poznato je da izlaganje terapiji ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) tokom drugog i trećeg trimestra uzrokuje fetotoksičnost kod ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko je izloženost ACE inhibitorima nastupila od drugog trimestra trudnoće nadalje preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lobanje. Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba posebno pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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

Dojenje

Ovaj lek je kontraindikovano tokom dojenja.

Ramipril i hidrohlortiazid primenjeni tokom dojenja u terapijskim dozama se 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 drugi adekvatni lekovi sa dobro utvrđenim bezbednosnim profilom, a naročito ukoliko je reč o novorođenčetu ili prevremeno rođenom detetu.

Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko. Primena tiazida tokom dojenja može dovesti do smanjenja ili čak prestanka izlučivanja mleka. Može se javiti preosetljivost na neke od sastojaka leka, derivate sulfonamida, hipokalemija i nuklearni ikterus. Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih reakcija uzrokovanih primenom obe aktivne supstance na odojče, treba doneti odluku o prekidu dojenja ili prekidu lečenja uzimajući u obzir važnost terapije za majku.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pojedina neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) mogu uticati na sposobnost pacijenta da se koncentriše i reaguje i zbog toga predstavljaju rizik u situacijama u kojima su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama). Ovo se posebno događa na početku lečenja ili kada se prelazi sa terapije drugim lekovima.

Nakon uzimanja i kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo upravljati vozilom ili rukovati mašinama tokom nekoliko sati.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih dejstava je definisana koristeći sledeću konvenciju:

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 $< 1/10000$, nepoznata učestalost (iz raspoloživih podataka ne može se utvrditi frekvencija).

U okviru svake grupe, prikazana su neželjena dejstva po opadajućoj ozbiljnosti.

	Česta	Povremena	Veoma retka	Nepoznata učestalost
<u>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</u>				Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom) ¹
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>		Smanjenje broja belih krvnih ćelija i smanjenje broja crvenih krvnih ćelija, smanjenje koncentracije hemoglobina, hemolitička anemija, smanjenje broja trombocita		Depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija u smislu smanjenja volumena tečnosti
<u>Poremećaji imunskog sistema</u>				Anafilaktičke ili anafaktoidne reakcije uzrokovane ramiprilom ili hidrohlortiazidom, povećanje antinukleranih antitela
<u>Endokrini poremećaji</u>				Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<u>Poremećaji metabolizma i ishrane</u>	Poremećaj u kontroli dijabetesa, smanjena tolerancija na glukozu, povećanje koncentracije glukoze u krvi, povećane vrednosti mokraćne kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećane vrednosti holesterola i/ili triglicerida uzrokovane hidrohlortiazidom	Anoreksija, smanjenje apetita, smanjenja koncentracija kalijuma u krvi, žeđ uzrokovana hidrohlortiazidom	Povećana koncentracija kalijuma u krvi uzrokovana ramiprilom	Smanjena koncentracija natrijuma u krvi, glikozurija, metabolička alkaloza, hipohloremija, hipomagnezemija, hiperkalcemija, dehidratacija uzrokovana hidrohlortiazidom
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaji spavanja uključujući i somnolenciju		Stanje konfuzije, psihomotorni nemir, poremećaj pažnje
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	Glavobolja, vrtoglavica	Vertigo, parestezije, tremor, poremećaj ravnoteže, osećaj		Cerebralna ishemija uključujući ishemijski moždani udar i

		peckanja, disgeuzija, poremećaj čula ukusa ili gubitak čula ukusa		tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih sposobnosti, parozmija
<u>Poremećaji oka</u>		Poremećaj vida uključujući zamagljen vid, konjunktivitis		Ksantopsija, smanjenje lakrimacije uzrokovane hidrohlortiazidom, horoidalna efuzija, sekundarni akutni glaukom zatvorenog ugla i/ili akutna miopija uzrokovana hidrohlortiazidom
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Tinitus		Oštećen sluh
<u>Kardiološki poremećaji</u>		Ishemija miokarda uključujući anginu pectoris, tahikardiju, aritmiju, palpitacije, periferni edem		Infarkt miokarda
<u>Vaskularni poremećaji</u>		Hipotenzija, smanjen ortostatski krvni pritisak, sinkopa, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine		Tromboza kao posledica značajnog smanjenja tečnosti, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, <i>Raynaud</i> -ov fenomen, vaskulitis
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>	Neproductivni, nadražajni kašalj, bronhitis	Sinuzitis, dispnea, nazalna kongestija	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4).	Bronhospazam uključujući i pogoršanje astme, alergijski alveolitis, pulmonalni edem uzrokovan hidrohlortiazidom
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>		Zapaljenje na nivou gastrointestinalnog trakta, poremećaj varenja, nelagodnost u abdomenu, dispepsija, gastritis, mučnina, konstipacija, gingivitis uzrokovan hidrohlortiazidom	Povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, dijareja, bol u gornjem delu abdomena, suva usta	Pankreatitis (izuzetno retko prijavljeni su i smrtni ishodi povezani sa upotrebom ACE inhibitora), povećanje koncentracije enzima pankreasa, angioedem tankog creva, sijaloadenitis uzrokovan hidrohlortiazidom
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>		Holestatski ili citolitički hepatitis (izuzetno retko sa smrtnim ishodom), povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina,		Akutna insuficijencija jetre, holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje

		kalkulozni holecistitis uzrokovao hidrohlortiazidom		
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Angioedem: izuzetno retko opstrukcija disajnih puteva uzrokovana angioedemom može dovesti do smrtnog ishoda; psorijazni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebno makulopapularni, pruritus, alopecija		Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens- Johnson</i> -ov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, reakcije fotosenzitivnosti, oniholiza, pemfigoid ili liheniformni egzantem ili enantem, urtikarija, sistemski <i>lupus erithematosus</i> uzrokovao hidrohlortiazidom
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</u>		Mijalgija		Artralgija, spazam mišića, slabost mišića, ukočenost, tetanija uzrokovana hidrohlortiazidom
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>		Oslabljena funkcija bubrega uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, pojačano izlučivanje urina, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi		Pogoršanje postojeće proteinurije, intersticijalni nefritis uzrokovao hidrohlortiazidom
<u>Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki</u>		Prolazna erektilna impotencija		Smanjen libido, ginekomastija
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</u>	Zamor, astenija	Bol u grudima, pireksija		

¹Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida 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

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati preteranu perifernu vazodilataciju (sa izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaje elektrolita, insuficijenciju bubrega, aritmiju, poremećaj svesti uključujući i komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus. Kod predisponiranih pacijenata (npr. hiperplazija prostate) predoziranje hidrohloriazidom može dovesti do akutne urinarne retencije.

Postupak lečenja kod predoziranja

Pacijente treba pažljivo pratiti i primeniti simptomatsku i potpurnu terapiju. Preporučene mere uključuju detoksikaciju (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 cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: C09BA05

Mehanizam delovanja:

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit proleka 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, a isto tako i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikina dovodi do vazodilatacije.

S obzirom na to da angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosečan odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji kod pripadnika crne rase sa hipertenzijom (Afro-Karipska populacija hipertenzivnih pacijenata koja uobičajeno ima malu koncentraciju renina u odnosu na pacijente drugih rasa).

Hidrohloriazid

Hidrohloriazid 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 i izlučivanje kalijuma i magnezijuma, dok je izlučivanje mokraćne kiseline smanjeno. Mogući mehanizmi antihipertenzivnog delovanja hidrohloriazida 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 stojećem položaju, bez kompenzatornog povećanja

brzine srčanih otkucaja. Antihipertenzivno dejstvo je vidljivo za jedan do dva sata nakon uzimanja leka; maksimalni efekat pojedinačne doze se javlja 3 - 6 sati nakon oralnog uzimanja leka. Antihipertenzivno dejstvo obično traje 24 sata. Maksimalni antihipertenzivni efekat kontinuiranog lečenja ramiprilom je obično vidljiv posle 3 do 4 nedelje. Pokazano je da se antihipertenzivno dejstvo održava tokom dvogodišnje terapije. Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog i prekomernog skoka krvnog pritiska.

Hidrohlortiazid

Posle primene hidrohlortiazida diureza počinje za dva sata, najveće 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 nedelju dana nakon prekida terapije. Efekat na smanjenje krvnog pritiska je povezan sa blagim povećanjem filtracijske frakcije, 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 veću redukciju krvnog pritiska nego pri primeni svake od aktivnih supstanci samostalno. Blokadom renin-angiotenzin-aldosteron sistema, istovremena primena ramiprila i hidrohlortiazida ima obrnuti efekat na gubitak kalijuma izazvan ovim diureticima. 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)

U dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivana je primena kombinacije ACE inhibitora sa blokatorima angiotenzin II receptora.

ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata koji u anamnezi imaju kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili sa dijabetesom tipa 2 koji su praćeni dokazanim organskim oštećenjem ciljnih organa. Studija VA NEPHRON-D je sprovedena kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Studije nisu pokazale 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 i za druge ACE inhibitore i ARB, s obzirom na sličnosti njihovih farmakodinamskih svojstava kao i na 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 studija (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) sprovedena je kako bi se procenila korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, sa ili bez kardiovaskularnih poremećaja. Ova studija je bila privremeno prekinuta 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 neka ozbiljna neželjena dejstva (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 slučajeva bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida (≥ 50000 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 slučajeva karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u

populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *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. Prema rezultatima izlučivanja urinom, stepen resorpcije je najmanje 56% i na nju ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata posle oralne primene 2,5 mg i 5 mg ramiprila 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 nakon uzimanja uobičajenih doza jednom dnevno, postižu se do otprilike 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 smanjuju se polifazno. Zbog njegove jačine, vezivanja za ACE i spore disocijacije od enzima, ramiprilat ima produženu terminalnu fazu eliminacije pri veoma malim koncentracijama u plazmi.

Efektivno poluvreme eliminacije ramiprilata nakon višestruke primene ramiprila jednom dnevno iznosilo je 13 – 17 sati za 5 – 10 mg ramiprila i značajno duže za manje doze od 1,25– 2,5 mg ramiprila. Ova razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat. Primena jednokratne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti u majčinom mleku. Ipak, efekat višestrukih 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 dovodi do povećane koncentracije ramiprilata u plazmi. Samim tim je i smanjenje ovih koncentracija sporije, nego kod pacijenata sa očuvanom 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 esteraza-enzima jetre, pa je koncentracija ramiprila u plazmi povećana. Međutim, maksimalne koncentracije ramiprilata kod ovih pacijenata 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 hidrohlorotiazida u plazmi se postižu za 1,5 do 5 sati.

Distribucija

Vezivanje hidrohlorotiazida za proteine plazme je 40%.

Biotransformacija

Hidrohlortiazid se zanemarljivo malo metaboliše pri prolazu kroz jetru.

Eliminacija

Hidrohlortiazid se izlučuje preko bubrega, skoro u potpunosti u nepromenjenom obliku (>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 hidrohlortiazida je smanjeno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Renalni klirens hidrohlortiazida proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. Ovo dovodi do povećanja koncentracije hidrohlortiazida u plazmi, koja se smanjuje sporije nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2)

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

Ramipril i hidrohlortiazid

Istovremeno uzimanje ramiprila i hidrohlortiazida ne utiče na njihovu bioraspoloživost.

Kombinacija fiksne doze može se smatrati bioekvivalentnom lekovima koji sadrže pojedinačne komponente.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ramipril i hidrohlortiazid

Kod pacova i miševa, kombinacija ramiprila i hidrohlortiazida ne pokazuje akutno toksično delovanje u dozi do 10000 mg/kg. Ispitivanja ponovljenih doza na pacovima i majmunima pokazala su samo poremećaje ravnoteže elektrolita.

Nisu sprovedene studije mutagenosti i karcinogenosti u vezi sa ovom kombinacijom.

Reproduktivne studije sprovedene 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.

Ramipril

Opsežna ispitivanja mutagenosti korišćenjem nekoliko test sistema nisu dala naznaku da ramipril poseduje mutagena ili genotoksična svojstva. Dugoročna ispitivanja na pacovima i miševima nisu dala nikakve naznake tumorogenog efekta. Bubrežni tubuli sa oksifilnim ćelijama i tubuli sa oksifilnom celularnom hiperplazijom kod pacova smatraju se odgovorom na funkcionalne promene i morfološke promene, a ne kao neoplastični ili preneoplastični odgovor.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid nije pokazao genotoksičnost *in vitro* u *Ames*-ovom testu mutagenosti na sojevima *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538, kao ni u testu za hromozomske aberacije na ćelijama jajnika kineskog hrčka, niti *in vivo* u ispitivanjima u kojima se koriste hromozomi gonadalnih ćelija miša, hromozomi koštane srži kineskih hrčaka i recesivni gen za letalnu osobinu *Drosophila* povezanu sa polom.

Pozitivni rezultati testa dobijeni su samo u *in vitro* testu klastogenosti na ćelijama CHO (engl. *CHO Sister Chromatid Exchange*) i u testu mutagenosti na ćelijama limfoma miša, koristeći koncentracije hidrohlortiazida od 43 do 1300 mikrograma/mL, kao i u testu hromatidnog nerazdvajanja (engl. *non-disjunction*) *Aspergillus nidulans* u neodređenoj koncentraciji.

Dvogodišnje ispitivanje ishrane na miševima i pacovima sprovedeno pod okriljem Američkog nacionalnog programa za toksikologiju (NTP) nije otkrilo nikakve dokaze o karcinogenom potencijalu hidrohlortiazida kod ženki miševa (pri dozama do približno 600 mg/kg/dan) ili kod mužjaka ili ženki pacova (pri dozama do približno 100 mg/kg/dan). Međutim, NTP je pronašao dvosmislene dokaze o hepatokarcinogenosti kod mužjaka miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidrogenkarbonat
Laktoza, monohidrat
Kroskarmeloza-natrijum
Skrob, preželatizovan
Natrijum-stearilfumarat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete, 28 x (2,5 mg/12,5 mg)

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/Al) u kome se nalazi 7 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 7 tableta (ukupno 28 tableta) i Uputstvo za lek.

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete, 30 x (2,5 mg/12,5 mg)

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/Al) u kome se nalazi 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete, 28 x (2,5 mg/12,5 mg): 000454499 2023

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete, 30 x (2,5 mg/12,5 mg): 000454501 2023

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

Datum prve dozvole:

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete, 28 x (2,5 mg/12,5 mg): 09.10.2007.

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete, 30 x (2,5 mg/12,5 mg): 21.03.2019.

Datum poslednje obnove dozvole:

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete, 28 x (2,5 mg/12,5 mg): 10.01.2024.

Ampril HL, 2,5 mg/12,5 mg, tablete, 30 x (2,5 mg/12,5 mg): 10.01.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 000622232 2025 59010 003 000 515 052 04 001 od 06.03.2025.