

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Vivace Plus L<sup>®</sup>, 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 potvrđeni dejstvom: laktoza, monohidrat  
Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija doze je indikovana kod pacijenata kod kojih se kontrola krvnog pritiska nije mogla postići pojedinačnom dozom ramiprila ili hidrohlortiazida.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Dozu je potrebno individualno prilagoditi prema profilu pacijenta (videti odeljak 4.4) na osnovu kontrole krvnog pritiska. Uzimanje fiksne kombinacije ramiprila i hidrohlortiazida se obično preporučuje nakon titracije doza pojedinačnih komponenti.

Uzimanje leka Vivace Plus L bi trebalo započeti najmanjim dostupnim dozama.

Ukoliko je neophodno, doza se može progresivno povećavati do postizanja ciljnih vrednosti krvnog pritiska; najveća dovoljena dnevna doza je 10 mg ramiprila i 25 mg hidrohlortiazida.

##### Posebne populacije

##### *Pacijenti na terapiji diureticima*

Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji diureticima, savetuje se oprez usled moguće pojave hipotenzije nakon započinjanja terapije. Pre započinjanja terapije ovim lekom treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije diureticima.

Ukoliko prekid terapije diuretikom nije moguć, preporučuje se da se terapija započne najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) sa slobodnim izborom kombinacije. Nakon toga preporučuje se promena na inicijalnu dnevnu dozu ne veću od 2,5 mg ramiprila/12,5 mg hidrohlortiazida.

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Lek Vivace Plus L je kontraindikovano kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) zbog hidrohlortiazidne komponente - diuretičke komponente leka (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno smanjenje doze leka Vivace Plus L. Pacijenti sa vrednostima klirensa kreatinina između 30 i 60 mL/min treba da se leče najmanjim fiksnim dozama kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida nakon uzimanja ramiprila u monoterapiji. Maksimalne terapijske doze su 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida dnevno.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

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

#### *Stariji pacijenti*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Lek Vivace Plus L se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti.

### Način primene

Za oralnu primenu.

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

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

Lek Vivace Plus L treba popiti sa vodom.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili 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 (hereditarni, idiopatski ili nastao usled angioedema prilikom prethodne primene ACE inhibitora ili antagonistima receptora angiotenzin II (AIIRA).
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5)
- Značajna bilateralna stenoza renalne arterije ili stenoza renalne arterije kod pacijenata sa jednim preostalim funkcionalnim bubregom.
- 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 kod pacijenata koji se ne podvrgavaju dijalizi.
- Klinički značajan poremećaja elektrolita koji se može pogoršati nakon terapije lekom Vivace Plus L (videti odeljak 4.4).
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre.
- Hepatična encefalopatija.
- Istovremena primena leka Vivace Plus L, sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetesom ili sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 mL/min).
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Uzimanje ovog leka se ne sme započeti tokom 36 sati po uzimanju poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4. i 4.5).

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

#### Posebne populacije

#### Trudnoća

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

#### Pacijenti sa posebnim rizikom od hipotenzije

##### Pacijenti sa prekomerno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron

Kod pacijenata sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom, postoji povećan rizikom od akutnog i izraženog pada krvnog pritiska i smanjenja bubrežne funkcije usled ACE inhibicije, pogotovo kada se ACE inhibitor primenjuje po prvi put ili prvi put istovremeno sa diuretikom ili prilikom prvog povećanja doze. Može se očekivati značajna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, i u skladu s tim neophodan je medicinski nadzor koji uključuje intenzivno praćenje krvnog pritiska, npr. kod:

- pacijenata sa teškom hipertenzijom,
- pacijenata sa dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom,
- pacijenata sa hemodinamski relevantnom smetnjom priliva ili odliva krvi iz leve komore (npr. stenoza aortnog ili mitralnog zaliska),
- pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije kod kojih je drugi bubreg funkcionalan,
- pacijenata kod kojih postoji ili se može javiti deplecija tečnosti ili soli (uključujući pacijente koji uzimaju diuretike),
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitom
- pacijenata koji će biti podvrgnuti većem hirurškom zahvatu ili tokom anestezije izazvane agensima koji dovode do hipotenzije.

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

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

Inicijalna faza terapije zahteva posebno medicinsko praćenje.

#### Primarni hiperaldosteronizam

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

#### Stariji pacijenti

Videti odeljak 4.2

#### Pacijenti sa insuficijencijom jetre

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

#### Hirurške intervencije

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

#### Praćenje funkcije bubrega

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, tiazidi mogu precipitirati uremiju. Kumulativni efekti aktivne supstance mogu da se razviju kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Ako progresivno oštećenje funkcije bubrega postane evidentno, na šta ukazuje porast neproteinskog azota, potrebno je pažljivo ponovno razmatranje terapije, sa posebnom

pažnjom na mogućnost prekida terapije diureticima (videti odeljak 4.3).

#### Disbalans elektrolita

Kod svih pacijenata kod kojih je u terapiji zastupljena i primena diuretika, potrebno je periodično, u redovnim vremenskim intervalima proveravati koncentraciju elektrolita u serumu. Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu dovesti do disbalansa tečnosti ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremijska alkalozna). Iako se hipokalemija može razviti primenom tiazidnih diuretika, istovremena terapija ramiprilom može smanjiti hipokalemiju indukovanu primenom diuretika. Rizik od hipokalemije je najveći kod pacijenata sa cirozom jetre, zatim pacijenata kod kojih se javlja brza diureza, kod pacijenata koji dobijaju neadekvatne elektrolite i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju terapiju kortikosteroidima ili ACTH (videti odeljak 4.5). Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi je potrebno sprovesti tokom prve nedelje po započinjanju terapije. Ukoliko se utvrdi mala koncentracija kalijuma, potrebno je izvršiti korekcije.

Takođe se može javiti diluciona hiponatremija. Smanjenje koncentracije natrijuma u krvi inicijalno može biti asimptomatsko, tako da se redovne analize smatraju neizostavnim. Analize je potrebno češće sprovoditi kod starijih i pacijenata sa cirozom. Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može uzrokovati hipomagneziju.

#### Vrednosti kalijuma u serumu

Kod nekih pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore uključujući ramipril javlja se hiperkalemija. Pacijenti u riziku za razvoj hiperkalemije uključuju one koji imaju insuficijenciju bubrega, starije od 70 godina, pacijente sa nekontrolisanim dijabetes melitusom ili stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza.

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovaj efekat obično nije značajan kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Međutim, do hiperkalemije može doći kod pacijenata sa oslabljenom 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 (na primer heparin, trimetoprim ili ko-trimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) a posebno kod primene antagonista aldosterona ili blokatora angiotenzinskih receptora. Pacijente koji uzimaju ACE inhibitore treba savetovati da uz oprez uzimaju diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora, uz redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu kao i bubrežne funkcije (videti odeljak 4.5).

Ako se istovremena primena navedenih agenasa smatra opravdanom, potrebno je redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

#### Praćenje elektrolita: Hiponatremija

Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH), i prateća hiponatremija zabeležen su kod pojedinih pacijenata koji su bili na terapiji ramiprilom. Preporučuje se redovno praćenje koncentracije natrijuma u serumu kod starijih pacijenata kao i kod ostalih pacijenata koji imaju rizik za nastanak hiponatremije.

#### Hepatična encefalopatija

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

#### Hiperkalcemija

Hidrohlorotiazid stimuliše reapsorpciju kalcijuma u bubrežima i može uzrokovati hiperkalcemiju. Takođe, može uticati na rezultate testa paratireoidne funkcije.

#### Preosetljivost/angioedem

Prijavljivan je angioedem kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima uključujući ramipril (videti odeljak 4.8).

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

Odmah treba pribeći urgentnoj terapiji. Pacijente treba pratiti tokom najmanje 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon kompletnog povlačenja simptoma.

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

Rizik za pojavu angioedema (otok disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) se može povećati kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom (videti odeljak 4.5). Potreban je oprez kada se započinje terapija racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijena koji već uzimaju ACE inhibitor.

Istovremeno uzimanje ACE inhibitora u kombinaciji sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovano zbog povećanog rizika od angioedema. Terapija kombinacijom sakubitril/valsartanom se ne sme započeti pre isteka 36 sati od poslednje uzete doze ramiprila. Terapija ramiprilom ne sme se započeti pre isteka 36 sati od poslednje uzete doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.3 i 4.5).

#### Anafilaktičke reakcije tokom desenzibilizacije

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

#### Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza su retko zapažane, a registrovana je i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja belih krvnih ćelija kako bi se na vreme otkrila moguća leukopenija. Savetuje se češće praćenje u inicijalnoj fazi terapije i kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, pacijenata sa istovremenim oboljenjem kolagenog tkiva (npr. eritematozni lupus ili skleroderma), kao i kod svih pacijenata lečenih drugim lekovima koji mogu dovesti do promena u krvnoj slici (videti odeljke 4.5 i 4.8).

#### Horioidalni izliv, akutna miopija i glaukom uskog (zatvorenog) ugla

Hidrohlortiazid, derivat sulfonamida, može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja dovodi do horioidalnog izliva sa defektom vidnog polja, akutne tranzitorne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjenja oštine vida ili bol u oku i karakteristično se javljaju u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja po otpočinjanju terapije. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarni tretman je što brži prekid uzimanja hidrohlortiazida. Hitan medicinski ili hirurški tretman se može razmotriti ukoliko nije moguće uspostaviti kontrolu očnog pritiska. Faktori rizika za nastanak glaukoma zatvorenog ugla uključuju preosetljivost na sulfonamide ili peniciline u anamnezi.

#### Etničke razlike

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

#### Metabolički i endokrini efekti

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

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

#### Kašalj

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

#### Ostalo

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

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

Postoje podaci da se, kod istovremene primene ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). U

skladu sa tim, dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema primenom ACE inhibitora zajedno sa blokatorima angiotenzin II receptora ili aliskirenom se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska od strane lekara specijaliste ukoliko se istovremena primena ovih lekova smatra neophodnom. ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### Nemelanomski kancer kože

Povećan rizik od nemelanomskog kancera kože (engl. *Non-Melanoma Skin Cancer*, NMSC) [bazocelularni kancer (engl. *Basal Cell Carcinoma*, BCC) i planocelularni kancer (engl. *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, korišćenju odgovarajuće zaštite radi minimiziranja rizika od kancera 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).

#### Akutna respiratorna toksičnost

Veoma retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) prijavljeni su nakon uzimanja hidrohlorotiazida. Plućni edem se obično razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primene hidrohlorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, povećanu telesnu temperaturu, pogoršanje funkcije pluća i hipotenziju. Ukoliko se sumnja na ARDS, treba obustaviti primenu leka Vivace Plus L i započeti odgovarajući tretman. Hidrohlorotiazid ne treba propisivati pacijentima koji su ranije imali ARDS nakon primene hidrohlorotiazida.

#### Sportisti

Hidrohlorotiazid može dati pozitivan nalaz anti-doping testa.

#### Lek Vivace Plus L sadrži laktozu monohidrat i natrijum

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

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, suštinski je „bez natrijuma”.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### *Lekovi koji povećavaju rizik od pojave angioedema*

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanja rizika od angioedema (videti odeljak 4.4).

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

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) istovremenom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povećava rizik od učestalije pojave neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjenje funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom jednog blokatora RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Kontraindikovane kombinacije

#### *Sakubitril/valsartan*

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer povećava rizik od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapija ramiprilom se ne sme započinjati pre isteka 36 sati od uzimanja poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan. Terapija sakubitrilom/valsartanom se ne sme započeti pre isteka 36 sati od uzimanja poslednje doze leka Vivace Plus L.

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

### Mere opreza

*Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum i druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi*

Iako koncentracija kalijuma u serumu često ostaje u granicama normalnih vrednosti, može doći do razvoja hiperkalemije kod nekih pacijenata lečenih ramiprilom. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Potreban je oprez kada se ramipril primenjuje istovremeno sa drugim agensima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu kao što su trimetoprim i ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum kao i amilorid. Zbog toga se kombinacije ramiprila sa navedenim lekovima ne preporučuju. Ako je istovremena primena indikovana, treba ih primenjivati sa oprezom uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

### *Takrolimus*

Može da se javi hiperkalemija, zbog toga je neophodno pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

### *Ciklosporin*

Istovremena primena ACE inhibitora sa ciklosporinom može da izazove hiperkalemiju. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

### *Heparin*

Moguća je hiperkalemija pri istovremenoj primeni ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

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

*Vazopresorni simpatomimetici i druge supstance (adrenalin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni efekat ramiprila:* Preporučuje se praćenje krvnog pritiska. Dodatno, hidrohloriazid može oslabiti dejstvo vazopresornih simpatomimetika.

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

*Soli litijuma:* Ekskrecija litijuma može biti smanjena upotrebom ACE inhibitora a samim tim toksičnost litijuma može biti povećana. Koncentracija litijuma se mora pratiti. Istovremena primena tiazidnih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litijuma i pojačati već povećani rizik od ispoljavanja toksičnosti litijuma uzrokovan ACE inhibitorima. U skladu sa tim, uzimanje ramiprila i hidrohloriazida u kombinaciji sa litijumom se ne preporučuje.

*Antidijabetici uključujući insulin:* Mogu se javiti hipoglikemijske reakcije. Hidrohloriazid može smanjiti dejstvo antidijabetika. Tokom inicijalne faze istovremene primene, preporučuje se posebno pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

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

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

*Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine korena sladića (Glycyrrhiza glabra radix),*

*laksativa* (u slučaju produžene primene) i drugi kaliuretici *ili lekovi koji smanjuju koncentraciju kalijuma u plazmi*: Povećan rizik od hipokalemije.

*Preparati digitalisa, aktivne supstance koje produžavaju QT interval i antiaritmici*: Njihova proaritmogena toksičnost može biti pojačana ili se njihov antiaritmijski efekat može smanjiti kod poremećaja elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija).

*Metildopa*: Moguća hemoliza.

*Holestiramin ili drugi enteralno primenjeni jonski izmenjivači*: Smanjena resorpcija hidrohlortiazida. Diuretike na bazi sulfonamida treba primeniti najmanje jedan sat pre ili četiri do šest sati nakon primene ovih lekova.

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

*Kalcijumove soli i lekovi koji povećavaju koncentraciju kalcijuma u plazmi*: Može se očekivati povećanje koncentracija kalcijuma u serumu u slučaju istovremene primene hidrohlortiazida; u skladu sa tim, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija kalcijuma u serumu.

*Karbamazepin*: rizik od hiponatremije usled aditivnog efekta sa hidrohlortiazidom.

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

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

*Hinin*: Hidrohlortiazid smanjuje ekskreciju hinina.

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

### Trudnoća

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

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

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

Hidrohlortiazid može u slučaju dugotrajnog izlaganja tokom trećeg trimestra trudnoće prouzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i povećati rizik od zaostatka u rastu. Prijavljivani su retki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi u slučaju izlaganja leku pre termina porođaja. Hidrohlortiazid može dovesti do smanjenja volumena plazme kao i smanjenja uteroplacentalnog protoka krvi.

### Dojenje

Lek Vivace Plus L je kontraindikovan tokom perioda dojenja.

Ramipril i hidrohlortiazid se izlučuju u majčino mleko u količinama koje će verovatno imati uticaj na odojčce, ukoliko su



dojiljama propisane terapijske doze ramiprila i hidrohloriazida. Nema dovoljno podataka u vezi sa uzimanjem ramiprila tokom dojenja zbog čega se preporučuje prelaz na alternativnu terapiju sa dobro poznatim i povoljnijim bezbednosnim profilom, pogotovo ako je u pitanju novorođenče ili prevremeno rođeno dete.

Hidrohloriazid se izlučuje u majčino mleko. Uzimanje tiazida tokom dojenja je udruženo sa smanjenom laktacijom ili čak supresijom laktacije kod majki koje doje. Mogu se javiti preosetljivost na aktivne supstance derivate sulfonamida, hipokalemija i nuklearni ikterus. Zbog mogućih ozbiljnih reakcija odojčeta na obe aktivne supstance treba doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

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

Neka neželjena dejstva (npr. simptomi pada krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) mogu oslabiti sposobnost koncentracije i brzinu reagovanja kod pacijenta i prema tome, mogu predstavljati rizik u situacijama u kojima su ove sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama).

Pomenuti simptomi se naročito mogu javiti na početku lečenja, ili prilikom prelaska sa terapije drugim lekovima na lek Vivace Plus L. Ne preporučuje se upravljanje vozilima niti rukovanje mašinama nekoliko sati nakon primene prve doze ili nakon povećanja doza.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

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

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih dejstava je definisana na sledeći način:

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 nepoznato (učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka).

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

	Često	Povremeno	Veoma retko	Nepoznato
<i>Neoplazme – benigne, maligne i nespecificirane (uključujući ciste i polipe)</i>				nemelanomsk i kancer kože (bazocelularni kancer i planocelularni kancer)
<i>Poremaćaji krvi i limfnog sistema</i>		smanjen broj belih krvnih ćelija, smanjen broj crvenih krvnih ćelija, smanjena koncentracija hemoglobina, hemolitička anemija, smanjen broj trombocita		depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija u kontekstu gubitka tečnosti

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije na ramipril ili anafilaktička reakcija na hidrohlorotiazid, povećanje koncentracije antinuklearnih antitela
<i>Endokrini poremećaji</i>				sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	neodgovarajuća kontrola dijabetesa, smanjena tolerancija na glukozu, povećanje koncentracije glukoze u krvi, povećanje koncentracije mokraćne kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećanje nivoa holesterola i/ili triglicerida u krvi uzrokovan upotrebom hidrohlorotiazida	anoreksija, smanjenje apetita smanjenje koncentracije kalijuma u krvi, žeđ uzrokovana upotrebom hidrohlorotiazida	povećanje koncentracije kalijuma u krvi uzrokovano upotrebom ramiprila	smanjenje koncentracije natrijuma u krvi glukozurija, metabolička alkalozia, hipohloremija, hipomagnezemija, hiperkalcemija, dehidratacija uzrokovana upotrebom hidrohlorotiazida
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaj sna uključujući somnolenciju		stanje konfuzije, psihomotorni nemir, poremećaj pažnje
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja, vrtoglavica	vertigo, parestezija, tremor, poremećaj ravnoteže, osećaj pečenja, disgeuzija, ageuzija		cerebralna ishemija uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih sposobnosti, parosmija

<i>Poremećaji oka</i>		poremećaj vida, uključujući zamućen vid i konjunktivitis		ksantopsija, smanjena lakrimacija uzrokovana upotrebom hidrohloriazida, efuzija sudovnjače, akutni sekundarni glaukom zatvorenog ugla i/ili akutna miopija uzrokovana upotrebom hidrohloriazida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		tinitus		oštećenje sluha
<i>Kardiološki poremećaji</i>		ishemija miokarda uključujući anginu pektoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem		infarkt miokarda
<i>Vaskularni poremećaji</i>		hipotenzija, smanjenje ortostatskog krvnog pritiska, sinkopa, crvenilo praćeno osećajem vrućine		tromboza u kontekstu teškog gubitka tečnosti, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, <i>Raynaud</i> -ov fenomen, vaskulitis
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	neproductivni nadražajni kašalj, bronhitis	sinuzitis, dispneja, kongestija nosa	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4)	bronhospazam, uključujući pogoršanje astme alergijski alveolitis, nekardiogeni plućni edem usled upotrebe hidrohloriazida
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		gastrointestinalno zapaljenje, digestivne smetnje, nelagodnost u abdomenu, dispepsija, gastritis, mučnina, konstipacija,  gingivitis uzrokovan upotrebom hidrohloriazida	povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, dijareja, bol u gornjem delu abdomena, suva usta	pankreatitis (izuzetno retko su prijavljeni i slučajevi sa smrtnim ishodom usled upotrebe ACE inhibitora), povećana koncentracija enzima pankreasa, angioedem tankog creva,  sijaladenitis uzrokovan upotrebom hidrohloriazida

<p><i>Hepatobilijarni poremećaji</i></p>		<p>holestatski ili citolitički hepatitis (u izuzetno retkim slučajevima sa smrtnim ishodom), povećanje vrednosti enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina, kalkulozni holecistitis uzrokovan upotrebom hidrohloriazida</p>		<p>akutna insuficijencija jetre, holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje</p>
<p><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></p>		<p>angioedem, izuzetno retko opstrukcija disajnih puteva nastala zbog angioedema može imati smrtni ishod; psoriaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebno makulopapularni, svrab, alopecija</p>		<p>toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, eritema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, fotosenzitivna reakcija, oniholiza, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, urtikarija,</p> <p>sistemski eritematozni lupus uzrokovan upotrebom hidrohloriazida</p>
<p><i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i></p>		<p>mijalgija</p>		<p>artralgija, mišićni spazam,</p> <p>mišićna slabost, mišićnoskeletna ukočenost, tetanija uzrokovana upotrebom hidrohloriazida</p>
<p><i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i></p>		<p>oštećenje funkcije bubrega uključujući akutnu insuficijenciju bubrega, pojačana ekskrecija urina, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi</p>		<p>pogoršanje postojeće proteinurije, intersticijalni nefritis uzrokovan upotrebom hidrohloriazida</p>

<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>		prolazna erektilna impotencija		zmanjen libido, ginekomastija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	zamor, astenija	bol u grudima, pireksija		

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski kancer kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog kancera 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  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Preoziranje

### Simptomi

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

Kod predisponiranih pacijenata (npr. hiperplazija prostate), preoziranje hidrohloriazidom može da indukuje akutnu retenciju urina.

### Lečenje

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

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

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

**ATC šifra:** C09BA05

### Mehanizam dejstva

#### Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit pro-leka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin-konvertujući enzim; kininaza II). U plazmi i u tkivu, ovaj enzim katalizuje konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II, kao i razlaganju aktivne vazodilatatorne supstance bradikininina. Smanjenje

sinteze angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina uzrokuju vazodilataciju.

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

### Hidrohlortiazid

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

### Farmakodinamski efekti

#### Ramipril

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

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

Maksimalni antihipertenzivni efekat tokom kontinuirane primene ramiprila generalno postaje očigledan nakon 3 do 4 nedelje. Pokazalo se da se antihipertenzivni efekat održava tokom dugotrajne terapije u trajanju od dve godine. Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog i naglog preteranog povećanja krvnog pritiska (*rebound* efekat).

### Hidrohlortiazid

Uzimanjem hidrohlortiazida, početak diuretskog delovanja nastupa nakon 2 sata, dok se maksimalno dejstvo ostvaruje nakon otprilike 4 sata i traje u proseku 6 do 12 sati.

Antihipertenzivni efekat započinje nakon 3 do 4 dana i može trajati do nedelju dana nakon prekida terapije ovim lekom. Efekat smanjenja krvnog pritiska je udružen sa blagim porastom filtracione frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

### Istovremena primena ramiprila i hidrohlortiazida

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

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (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 Nephropaty in Diabetes*)) ispitivana je primena kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET studija je sprovedena na pacijentima 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 na pacijentima sa dijabetesom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove 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 hiperkalemije, akutne bubrežne insuficijencije i/ili hipotenzije u odnosu na monoterapiju.

S obzirom na to da su njihova farmakodinamska svojstva slična, ti rezultati su takođe primenjivi i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. Upravo zbog ovoga ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smeju istovremeno propisivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Studija ALTITUDE (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 prevremeno 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 kancer kože*

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog kancera kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja bazocelularnog kancera (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog kancera (SCC), koji su bili upoređeni sa 1 430 833, odnosno 172 462 slučaja u kontrolnoj populaciji. Velika primena hidrohlorotiazida ( $\geq 50\ 000$  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 kancera usne (SCC) i izlaganja hidrohlorotiazidu: 633 slučaja kancera usne bilo je upoređeno sa 63 067 ispitanika iz kontrolne populacije, primenom strategije uzorkovanja na temelju rizika (engl. *Risk-Set Sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazana je sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primenu hidrohlorotiazida ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ( $\sim 100\ 000$  mg) (videti takođe odeljak 4.4).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### *Farmakokinetika i metabolizam*

#### Ramipril

#### Resorpcija

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

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

#### Distribucija

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

#### Biotransformacija

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

#### Eliminacija

Ekskrecija metabolita se prvenstveno odvija preko bubrega. Koncentracije ramiprilata u plazmi polifazno opadaju. Zbog snažnog saturirajućeg vezivanja za ACE inhibitore enzima, kao i spore disocijacije, ramiprilat pokazuje produženu eliminaciju u terminalnoj fazi pri veoma niskim koncentracijama u plazmi. Nakon uzimanja višestrukih doza ramiprila primenjenih jednom dnevno, efektivno poluvreme eliminacije ramiprilata je 13-17 sati pri dozi od 5 – 10 mg i značajno duže pri uzimanju manjih doza od 1,25 – 2,5 mg ramiprila. Ova razlika je posledica saturabilnog kapaciteta enzima za vezivanje ramiprilata.

#### *Laktacija*

Primena jednokratne doze ramiprila, nije dovela do prisustva ramiprila i njegovih metabolita u koncentraciji u kojoj bi se mogli detektovati u majčinom mleku. Ipak, efekat višestrukih doza nije poznat.

Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)

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

Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljak 4.2)

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

### Hidrohlortiazid

#### Resorpcija

Nakon oralnog uzimanja, oko 70% hidrohlortiazida se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalne koncentracije hidrohlortiazida u plazmi se dostižu u toku 1,5 do 5 sati.

#### Distribucija

Vezivanje hidrohlortiazida za proteine plazme iznosi 40%.

#### Biotransformacija

Hidrohlortiazid podleže zanemarljivom hepatičnom metabolizmu.

#### Eliminacija

Hidrohlortiazid se gotovo u potpunosti (> 95%) eliminiše u neizmenjenom obliku preko bubrega; 50 do 70% pojedinačno uzete oralne doze koja se eliminiše u toku 24 sata. Poluvreme eliminacije iznosi 5 do 6 sati.

Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)

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

Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljak 4.2)

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

### Ramipril i hidrohlortiazid

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

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

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

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

Reproduktivne studije na pacovima i kunićima su pokazale da je primena kombinacije aktivnih supstanci donekle



toksičnija od primene pojedinačnih komponenti, međutim nijedna studija nije potvrdila teratogeno dejstvo kombinacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

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

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

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

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister sa 7 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri Alu/Alu 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**

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD  
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Broj prve dozvole: 515-01-5638-09-001  
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00607-22-001

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

Datum prve dozvole: 23.11.2011.  
Datum poslednje obnove dozvole: 10.01.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2023.