

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Prilinda<sup>®</sup> plus, 2,5 mg/12,5 mg, tableta

Prilinda<sup>®</sup> plus, 5 mg/25 mg, tableta

INN: ramipril, hidrohloriazid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Prilinda plus, 2,5 mg/12,5 mg, tableta

Jedna tableta sadrži: 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohloriazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 64,5mg laktoze monohidrat

Prilinda plus, 5 mg/25 mg, tableta

Jedna tableta sadrži: 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohloriazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 129mg laktoze monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

*Prilinda plus tablete (2,5 mg/12,5 mg):*

Bele do skoro bele boje, oblika kapsule, neobložene, ravne tablete, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i oznakom 12,5; dimenzije tablet su 4,0x8,0mm.

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

*Prilinda plus tablete (5 mg/25 mg):*

Bele do skoro bele boje, oblika kapsule, neobložene, ravne tablete, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i bočno i oznakom 25; dimenzije tablete su 5,0x10,0mm.

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.

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

#### 4.2. Doziranje i način primene

Oralna upotreba.

Preporuka je da se lek Prilinda plus, uzima jednom dnevno, u isto vreme u toku dana, obično ujutro.

Ovaj lek se može uzeti pre, uz obrok ili posle obroka, jer hrana ne utiče na bioraspoloživost leka (videti odeljak 5.2).

Lek Prilinda plus tablete treba progutati sa dosta tečnosti. Ne sme se žvakati ili lomiti.

### Odrasli pacijenti

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

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

### Posebne populacije pacijenata

#### *Pacijenti koji su na terapiji diureticima*

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

#### *Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega*

Ovaj lek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog komponente hidrohloriazid (klirens kreatinina < 30 mL/min) (videti odeljak 4.3).

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

#### *Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre*

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

Lek Prilinda plus je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.3).

#### *Stariji pacijenti*

Početna doza treba da bude niža i potrebno je da naknadna titracija doze 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.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi ACE inhibitor (inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima), hidrohloriazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili bilo koje druge pomoćne supstance leka Prilinda plus navedene u odeljku 6.1,
- angioedem u anamnezi o (nasledni, idiopatski ili angioedem izazvan prethodnom terapijom ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzin II –AIIRA
- istovremena upotreba u terapiji sa lekom sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5) ,
- ekstrakorporalna terapiji pri kojoj dolazi do kontakta krvi i negativno naelektrisanih površina (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 odeljke 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 terapije lekom Prilinda Plus (videti odeljak 4.4)

- teško oštećenje funkcije jetre, hepatička encefalopatija  
Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega klirens kreatinina < 60 mL/ min) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

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

##### Posebne populacije pacijenata

- Trudnoća: Terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril ili blokatorima receptora angiotenzina II (Angiotensin II Receptor Antagonists – AIIIRAs) ne treba uvoditi u terapiju 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 alternativnu antihipertenzivnu terapiju, koja ima ustanovljen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća ustanovi, terapiju ACE inhibitorima/ blokatorima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

- Pacijenti sa posebnim rizikom za razvoj hipotenzije

- *Pacijenti sa snažnom aktivacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron*

Pacijenti 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 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 aortne ili mitralne valvule)
- pacijenti sa unilateralnom stenozom renalne arterije kod kojih je drugi bubreg funkcionalan
- pacijenti kod kojih postoji ili se može pojaviti gubitak soli i/ili tečnosti (uključujući i pacijente koji su na terapiji diureticima)
- pacijenti sa cirozom jetre i/ili ascitesom
- pacijenta koji će biti podvrgnut većem operativnom zahvatu ili tokom anestezije agensima koji izazivaju hipotenziju.

Generalno, preporučuje se korigovanje 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 teapiju izbora kod primarnog hiperaldosteronizma. Ukoliko se ramipril/hidrohlortiazid koristi kod primarnog hiperaldosteronizma, potrebno je pažljivo praćenje koncentracija kalijuma u plazmi.

- Stariji pacijenti

Videti odeljak 4.2.

- Pacijenti sa oštećenom funkcijom 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 gde god je to moguće jedan dan pre operacije.

#### *- Praćenje funkcije bubrega*

Renalnu funkciju treba proceniti pre i tokom terapije i prilagoditi doziranje, posebno tokom početnih nedelja terapije. Posebno je potrebno pažljivo praćenje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2). Postoji rizik za oštećenje renalne funkcije, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega ili sa renovaskularnom bolešću uključujući pacijente sa hemodinamskim relevantnom unilateralnom stenozom bubrežne arterije

#### *-Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *-Poremećaj ravnoteže elektrolita*

Kao i kod svakog pacijenta na terapiji diureticima, treba periodično obavljati kontrolu koncentracije elektrolita u serumu u odgovarajućim intervalima. Tiazidi, uključujući i hidrohlorotiazid mogu izazvati poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita (hipokalemija, hiponatrijemija i hipohloremijska alkalozna). Iako se hipokalemija može razviti primenom tiazidnih diuretika, istovremena terapija ramiprilom može smanjiti hipokalemiju izazvanu diuretikom. Rizik za nastanak hipokalemije je najveći kod pacijenata sa cirozom jetre, kod pacijenata sa brzom 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 od početka terapije. Ako su koncentracije kalijuma niske, potrebna je korekcija. Može se javiti diluciona hiponatremija. Smanjenje koncentracije natrijuma može biti asimptomatsko u početku, zbog toga su redovne kontrole neophodne. Analize treba sprovoditi češće kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa cirozom jetre. Tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može dovesti do hipomagnezijemije.

### Praćenje elektrolita: Hiperkalemija

Hiperkalemija je zapažena kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i ovaj lek. Pacijenti kod kojih postoji rizik od razvoja hiperkalemije su oni kod kojih je prisutno oštećenje funkcije bubrega, pacijenti stariji od 70 godina, sa nekontrolisanim dijabetesom, pacijenti koji uzimaju kalijumove soli, diuretike koji štede kalijum, suplemente kalijuma ili ostale aktivne supstance koje povećavaju kalijum u plazmi ili stanja kao što je dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i, metabolička acidoza. Ako se istovremena upotreba navedenih agenasa smatra pogodnom, preporučuje se redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

### Praćenje elektrolita: Hiponatremija

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

### Hepatična encefalopatija

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

### Hiperkalcemija

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

### Angioedem

Angioedem je prijavljen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući ramipril (videti odeljak 4.8). Ovaj rizik može biti povećan kod pacijenata koji su istovremeno uzimali lekove, kao što su inhibitori mTOR (rapamicinsko mesto vezivanja kod sisara (*engl.mammalian target of rapamicin*)) inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin, ili inhibitori neprilizina (NEP inhibitori) kao što je racekadotril

U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti terapija lekom Prilinda plus i hitno započeti urgentne mere lečenja.

Pacijente treba promatrati najmanje 12 do 24 sata i otpustiti ga nakon potpunog povlačenja simptoma.

Kod pacijenta 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.

#### Anafilaktične 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.

#### 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).

#### Akutna miopija i glaukom zatvorenog ugla

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

#### Etničke razlike

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 niskim nivoom renina hipertenzivnih pacijenata crne rase.

#### Sportisti

Hidrohlorotiazid može pokazati pozitivan rezultat na anti-doping testu.

#### Metabolički i endokrini efekti

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

Tokom terapije tiazidnim diureticima može doći do povećanja 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 hipertenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom upotrebom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se stoga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovoditi samo uz stručni nadzor lekara specijaliste i strogim i čestim praćenjem bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora, ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### *Nemelanomski karcinom kože*

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

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

#### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

Lek Prilinda plus sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp 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, hiperkalijemije 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 u kombinaciji sa valsartanom, sakubitrilom 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 Prilinda plus.

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):*

Može se javiti hiperkalemija pa je stoga potrebno pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

*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 hidrohloriazidom.

*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 hidrohloriazida sa litijumom.

*Antidijabetici uključujući insulin*

Može doći do hipoglikemijske reakcije. Hidrohloriazid može smanjiti dejstvo antidijabetika. Zbog toga se preporučuje česta kontrola koncentracije glukoze u krvi u početnoj fazi terapije.

*Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i acetilsalicilna kiselina*

Može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog dejstva leka Prilinda plus. 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 antikoagulantni:* Istovremena upotreba hidrohloriazida 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.

*Preparati digitalisa, aktivne supstance za koje je potvrđeno da utiču na produžavaje QT intervala i antiaritmici:*

Moguća je pojačana proaritmijaska toksičnost ili smanjen antiaritmijask efekat u slučaju poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezijemija).

*Metildopa:* Moguća hemoliza.

*Holestiramin ili drugi enteralno primenjeni jonski izmenjivači:* Smanjena resorpcija hidrohloriazida. Sulfonamidni diuretici se trebaju 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 hidrohloriazidom. Neophodno je praćenje koncentracije kalcijuma u serumu.

*Karbamazepin:* Rizik od hiponatremije zbog aditivnog dejstva sa hidrohloriazidom.

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

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

*Hinin:* Hidrohloriazid smanjuje ekskreciju hinina.

*Heparin:* moguće je povećanje 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 (vidi odeljak 4.4)

*Sakubitril/valsartan*

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sacubitriplom/valsartanom je kontraindikovana i povećava rizik od pojave angioedema.

#### **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 antagonistima receptora angiotenzina ACE inhibitorima ne smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba savetovati da pređu na alternativnu antihipertenzivnu terapiju sa dobro poznatim bezbednosnim efektom u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti lečenje ACE inhibitorima i nastaviti je alternativnom terapijom.

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 (slabost 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).

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

##### Dojenje

Ovaj lek je kontraindikovan tokom dojenja.

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

Hidrohloriazid se izlučuje u 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 za nastanak 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 opasnost u situacijama u kojima su over sposobnosti od posebnog značaja (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama). Ovo se posebno događa na početku lečenja ili kada se prelazi sa drugih lekova.

To se može dogoditi posebno na početku terapije, ili pri prelasku sa terapije drugim lekovima na ramipril. Nakon uzimanja i kod svakog naknadnog povećanja doze nije preporučljivo voziti ili upravljati mašinama tokom nekoliko sati.



#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

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

##### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava leka

Učestalost neželjenih dejstava je definisana sledećom konvencijom:

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 težini (od težih ka lakšim oblicima)

	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Veoma retko</i>	<i>Nepoznata učestalost</i>
<i>Kardiološki poremećaji</i>		Ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris, tahikardiju, aritmije, palpitacije, periferni edem		Infarkt miokarda
<i>Poremećaji krvi i limfatičkog sistema</i>		Smanjeni broja leukocita, smanjenje crvenih krvnih ćelija, smanjenje koncentracije hemoglobina, hemolitička anemija, smanjenje broja trombocita		Insuficijencija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija u smislu smanjenja volumena tečnosti
<i>Endokrini poremećaji</i>				Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, vrtoglavica	Vertigo, parestezije, tremor, poremećaj ravnoteže, osećaj peckanja, disgeuzija, poremećaj čula ukusa, ili gubitak čula ukusa		Cerebralna ishemija uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih sposobnosti, parosmija
<i>Poremećaji oka</i>		Poremećaj vida uključujući zamućen vid, konjunktivitis		Ksantopsija, smanjenje lakrimacije uzrokovane hidrohloriazidom, akutni glaukom zatvorenog ugla

				uzrokovan hidrohloriazidom
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Tinitus		Oštećenje sluha
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Neproductivni nadražajni kašalj, bronhitis	Sinuzitis, dispneja, nazalna kongestija		Bronhospazam uključujući pogoršanje astme  Alergijski alveolitis, nekardiogeni pulmonalni edem uzrokovan hidrohloriazidom
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Zapaljenje na nivou gastrointestinalnog trakta, poremećaj varenja, nelagodnost u abdomenu, dispepsija, gastritis, mučnina, konstipacija.  Gingivitis izazvan hidrohloriazidom	Povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, dijareja, bol u gornjem delu abdomena, suva usta	Pankreatitis (izuzetno retko prijavljeni su i smrtni ishodi udruženi sa upotrebom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima pankreasa, angioedem tankog creva, sijaladenitis uzrokovan hidrohloriazidom
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Oslabljena funkcija bubrega uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, pojačano izlučivanje urina, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi		Pogoršanje postojeće proteinurije,  Intesticijalni nefritis uzrokovan hidrohloriazidom
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Angioedem: izuzetno retko, opstrukcija disajnog puta usled angioedema može dovesti do smrtnog ishoda; psorijazni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebno makulopapularni, pruritus,		Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, <i>erythema multiforme</i> , pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, fotosenzitivne reakcije, oniholiza, pemfigoid ili liheniformni egzantem ili enantem, urtikarija, sistemski <i>lupus erythematosus</i> uzrokovan Sistemski <i>lupus erythematosus</i> zbog hidrohloriazida
<i>Poremećaji mišićno koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Mialgija		Artralgija, spazam mišića,  Mišićna slabost, mišićnoskeletna ukočenost, tetanija uzrokovana

				hidrohlortiazidom
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Poremećaj u kontroli dijabetesa, smanjena tolerancija na glukozu, povećanje nivoa glukoze u krvi, povećane vrednosti mokraćne kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećane vrednosti holesterola i/ili triglicerida uzrokovane hidrohlortiazidom	Anoreksija, smanjenje apetita,  Smanjena koncentracija kalijuma u krvi, žeđ uzrokovana hidrohlortiazida	Povećana koncentracija kalijuma u krvi uzrokovana ramiprilom	Smanjena koncentracija natrijuma u krvi,  Glukozurija, metabolička alkalozna, hipohloremija, hipomagnezijemija, hiperkalcemija, dehidracija izazvana hidrohlortiazidom
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Hipotenzija, smanjenje ortostatskog krvnog pritiska, sinkopa, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine		Tromboza kao posledica značajnog smanjenja tečnosti vaskularna stenoza, hipoperfuzija, <i>Raynaud</i> -ov fenomen, vaskulitis
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Zamor, astenija	Bol u grudima, pireksija		
<i>Poremećaji Imunskog sistema</i>				Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije bilo na ramipril ili anafilaktička reakcija na hidrohlortiazid, povećanje antinuklearnih antitela
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		Holestatski ili citotoksični hepatitis (izuzetno retko sa smrtnim ishodom), povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina, kalkulozni holecistitis uzrokovan		Akutna insuficijencija jetre, holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje
<i>Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki</i>		Prolazna erektilna impotencija		Stanje konfuzije, psihomotorni nemir, poremećaj pažnje
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaj spavanja uključujući		Stanje konfuzije, psihomotorni nemir, poremećaj pažnje

		i somnolenciju		
<i>Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>				Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)

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

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 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. Predoziranje**

##### Simptomi

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

##### Postupak 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:** Ramipril i diuretik

**ATC šifra:** C09BA05

##### Mehanizam delovanja

##### **Ramipril**

Ramiprilat, aktivni metabolit proleka ramiprila, inhibiše 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 stvaranja 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 nisku koncentraciju renina u odnosu na pacijente drugih rasa

### **Hidrohlortiazid**

Hidrohlortiazid 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 hidrohlortiazida 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 posle uzimanja leka. Antihipertenzivno dejstvo obično traje 24 sata. Maksimalni antihipertenzivni efekat je obično vidljiv posle 3 do 4 nedelje kontinuiranog lečenja ramiprilom. Pokazano je da se antihipertenzivno dejstvo održava tokom dugotrajne terapije u trajanju od dve godine. 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.

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 71 533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), usklađenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida ( $\geq 50\,000$  mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana usklađeno je sa 63 067 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 hidrohlortiazida ( $\sim 25\,000$  mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ( $\sim 100\,000$  mg) (takođe videti odeljak 4.4).

### Klinička efikasnost i bezbednost primene

#### **Istovremena primena ramiprila i hidrohlortiazida**

U kliničkim studijama, ova kombinacija je omogućila veću redukciju krvnog pritiska nego pri primeni svakog od aktivnih sastojaka 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*)) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorima 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.

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 hipokalijemije, 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 farmakodinamičkih svojstva. 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 (hiperkalijemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) prijavljena su češće u aliskiren grupi nego u placebo grupi

## **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. Step en 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 posle doziranja jednom dnevno uobičajenih doza, postižu se do otprilike četvrtog dana lečenja.

#### Distribucija

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

#### Metabolizam

Ramipril se skoro u potpunosti metaboliše u ramiprilat i u estar diketopiperazin, 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, vezivanje za ACE i spore disocijacije od enzima, ramiprilat pokazuje produženu terminalnu fazu eliminacije pri veoma niskim 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 niže doze od 1,25 – 2,5 mg ramiprila. Ova razlika je u vezi sa kapacitetom zasićenja enzima koji vezuje 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 renalnom funkcijom, a klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Ovo rezultira povećanim koncentracijama ramiprilata u plazmi. Samim tim je i smanjenje ovih koncentracija sporije, nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

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

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen zbog smanjene aktivnosti 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.

## **Hidrohlortiazid**

### Resorpcija

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

### Distribucija

Vezivanje hidrohlortiazida za proteine plazme je 40%.

### Metabolizam

Hidrohlortiazid se zanemarljivo malo metaboliše pri prolazu kroz jetru.

### Eliminacija

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

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

Izlučivanje 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 normalnom 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.

Kombinovana tableta se može smatrati bioekvivalentnom lekovima koji sadrže pojedinačne komponente.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Prilinda plus, (2,5 mg/12,5 mg), tablete:*

- natrijumhidrogen-karbonat
- laktoza-monohidrat
- kroskarmeloza-natrijum
- skrob, preželatinizovan (skrob 1500)
- natrijum-stearilfumarat

*Prilinda plus, (5 mg/25 mg), tablete:*

- natrijumhidrogen-karbonat
- laktoza-monohidrat
- kroskarmeloza-natrijum
- skrob, preželatinizovan (skrob 1500)
- natrijumstearil-fumarat

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije relevantno.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

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

Čuvati na temperaturi do 25° C.

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

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

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

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

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC  
Beogradski put b.b., Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-00787-18-002 od 16.03.2019. Prilinda plus, (2,5 mg/12,5 mg), tablete

515-01-00788-18-002 od 16.03.2019. Prilinda plus, (5 mg/25 mg), tablete

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

Datum prve dozvole:

Prilinda plus, (2,5 mg/12,5 mg), tablete: 28.08.2013.

Prilinda plus, (5 mg/25 mg), tablete: 28.08.2013.



Datum poslednje obnove dozvole:  
16.03.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.