

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Piramil HL 2,5 mg/12,5 mg tablete

Piramil H 5 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta Piramil HL 2,5 mg/12,5 mg sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Svaka tableta Piramil H 5 mg/25 mg sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Piramil HL 2,5 mg/12,5 mg tablete

Bijele, ovalne, ravne tablete s urezom na obje strane i oznakom "R 15" na jednoj strani, dimenzija 8,0 mm ± 0,2 mm x 4,0 mm ± 0,2 mm x 2,7 mm ± 0,3 mm.

Piramil H 5 mg/25 mg tablete

Bijele, ovalne, ravne tablete s urezom na obje strane i oznakom "R 30" na jednoj strani, dimenzija 10,0 mm ± 0,2 mm x 5,0 mm ± 0,2 mm x 3,3 mm - 4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija indicirana je za bolesnike kojima se krvni tlak ne može primjereno kontrolirati uzimanjem samo ramiprila ili hidroklorotiazida.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Dozu treba odrediti individualno prema profilu bolesnika (vidjeti dio 4.4) i kontroli krvnog tlaka. Primjena fiksne kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida obično se preporučuje nakon titriranja doze s jednom od individualnih komponenti lijeka.

Primjenu Piramila HL ili Piramila H treba započeti s najmanjom dostupnom dozom. Ako je neophodno, doza se može progresivno povećavati do postizanja ciljnog krvnog tlaka. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 10 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Posebne populacije

Bolesnici liječeni diureticima

U bolesnika koji se istodobno liječe diureticima, preporučuje se oprez, s obzirom da se nakon početka liječenja može javiti hipotenzija. Prije početka liječenja Piramilom HL ili Piramilom H potrebno je razmotriti smanjenje doze diuretika ili prekid liječenja diureticima.

Ukoliko prekid liječenja diureticima nije moguć, preporučuje se liječenje započeti najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) u slobodnoj kombinaciji. Nakon toga, preporučuje se prebaciti na inicijalnu dnevnu dozu ne veću od 2,5 mg ramiprila/12,5 mg hidroklorotiazida.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Piramil HL i Piramil H kontraindicirani su u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog hidroklorotiazida (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebno smanjiti doze Piramila HL i Piramila H. Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 60 ml/min smiju se liječiti s najmanjom dozom fiksne kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida nakon monoterapije ramiprilom. Najveća dopuštena dnevna doza je 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, liječenje Piramilom HL i Piramilom H može se započeti samo uz strogi medicinski nadzor, a najveće dopuštene dnevne doze iznose 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Piramil HL i Piramil H su kontraindicirani u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Stariji bolesnici

Početna doza treba biti manja, a naknadna titracija doze treba biti postupnija zbog veće vjerojatnosti nuspojava, posebice u vrlo starih i slabih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena tableta Piramil HL i Piramil H u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Preporučuje se Piramil HL ili Piramil H uzimati jedanput dnevno, u isto vrijeme dana, obično ujutro. Piramil HL ili Piramil H se može uzimati prije, za vrijeme ili nakon obroka, budući da unos hrane ne utječe na njegovu bioraspoloživost (vidjeti dio 5.2).

Tablete Piramil HL ili Piramil H treba progutati cijele s tekućinom. Tablete se ne smiju žvakati ili drobiti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, na bilo koji drugi ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitor, druge tiazidske diuretike, sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Angioedem u anamnezi (nasljedni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnom primjenom ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II).
- Izvantjelesni postupci koji dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min u bolesnika koji nisu na dijalizi.

- Klinički značajni poremećaji elektrolita koji se mogu pogoršati nakon uzimanja Piramil HL ili Piramil H tableta (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Hepatička encefalopatija.
- Istodobna primjena Piramila HL ili Piramila H s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- Istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebne populacije

• *Trudnoća*

Tijekom trudnoće ne bi trebalo započinjati terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril, niti antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA). Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima / antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju s dokazanim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti liječenje ACE inhibitorima / antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, treba započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

• *Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije*

Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskog sustavom

U bolesnika sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom postoji rizik od akutnog izraženog pada krvnog tlaka i poremećaja bubrežne funkcije kao posljedice ACE inhibicije, posebice kada se ACE inhibitor ili istodobno primijenjen diuretik daje po prvi put, odnosno kod prvog povećanja doze.

Značajnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava može se očekivati, te je neophodno osigurati medicinski nadzor uključujući praćenje krvnog tlaka, u sljedećih bolesnika:

- bolesnici s teškom hipertenzijom
- bolesnici s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca
- bolesnici s hemodinamički značajnim poremećajima protoka krvi kroz lijevu klijetku prilikom punjenja ili pražnjenja (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zaliska)
- bolesnici s unilateralnom stenozom bubrežne arterije u drugom funkcionalnom bubregu
- bolesnici kod kojih postoji ili se može pojaviti nedostatak tekućine ili soli (uključujući bolesnike prethodno liječene diureticima)
- bolesnici s cirozom jetre i/ili ascitesom
- bolesnici koji se trebaju podvrgnuti većem operativnom zahvatu ili tijekom anestezije s lijekovima koji uzrokuju hipotenziju.

Općenito, preporučuje se korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije početka liječenja (u bolesnika sa srčanim zatajenjem, međutim, potrebno je pažljivo procijeniti korist tih korektivnih mjera u odnosu na rizik od volumnog preopterećenja).

Bolesnici s rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije

Početna faza liječenja zahtijeva specijalni medicinski nadzor.

• *Primarni hiperaldosteronizam*

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida ne predstavlja terapiju izbora za primarni hiperaldosteronizam. Ako se ramipril i hidroklorotiazid koriste u bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom, potrebno je pažljivo pratiti razinu kalija u plazmi.

- *Stariji bolesnici*

Vidjeti dio 4.2.

- *Bolesnici s bolešću jetre*

Poremećaji elektrolita zbog terapije diureticima uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Kirurški zahvat

Preporučuje se prekinuti liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, jedan dan prije operacije, kada god je to moguće.

Kontrola funkcije bubrega

Funkciju bubrega treba procijeniti prije i tijekom liječenja te prilagoditi doziranje, posebice u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo potrebno je pratiti bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebno u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega ili s renovaskularnom bolešću, uključujući bolesnike s hemodinamički relevantnom unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s bolešću bubrega, tiazidi mogu ubrzati razvoj uremije. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mogu se razviti kumulativni učinci djelatne tvari. Ako progresivno oštećenje bubrega postane evidentno, na što ukazuje povećanje razine neproteinskog dušika, potrebno je pažljivo ponovno procijeniti terapiju, uzimajući u obzir ukidanje terapije diureticima (vidjeti dio 4.3).

Poremećaj elektrolita

Kao kod svih bolesnika koji se liječe diureticima, potrebna je periodička provjera serumskih elektrolita u odgovarajućim intervalima. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaje tekućine ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipokloremijska alkalozia). Iako se hipokalijemija može razviti tijekom primjene tiazidskih diuretika, istodobna terapija s ramiprilom može smanjiti diureticima uzrokovanu hipokalijemiju. Rizik od hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s ubrzanom diurezom, u bolesnika koji ne primaju odgovarajuće količine elektrolita te u bolesnika koji istodobno primaju terapiju kortikosteroidima ili ACTH (vidjeti dio 4.5). Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba provesti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja. Ako se otkrije niska razina kalija, potrebno je izvršiti korekciju.

Može se pojaviti dilucijska hiponatrijemija. Smanjenje razine natrija može u početku biti asimptomatsko te je, stoga, neophodna redovita provjera. Provjeru treba češće provoditi u starijih osoba i bolesnika s cirozom jetre. Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezija, što može rezultirati hipomagnezijemijom.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Hiponatrijemija

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) i kasnija hiponatrijemija opaženi su u nekih bolesnika liječenih ramiprilom. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu u starijih osoba i ostalih bolesnika s rizikom od hiponatrijemije.

Hepatička encefalopatija

Poremećaji elektrolita uzrokovani diuretskom terapijom, uključujući hidroklorotiazidom, mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre. U slučaju hepatičke encefalopatije treba odmah prekinuti liječenje.

Hiperkalcijemija

Hidroklorotiazid stimulira reapsorpciju kalcija u bubrežima te može uzrokovati hiperkalcijemiju. To može interferirati s testovima za funkciju paratiroidne žlijezde.

Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

U slučaju pojave angioedema, liječenje Piramil HL i Piramil H tabletama mora se prekinuti.

Hitno liječenje potrebno je započeti što prije. Bolesnika treba nadzirati najmanje 12 do 24 sata i otpustiti ga iz bolnice tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući Piramil HL i Piramil H (vidjeti dio 4.8). Kod tih bolesnika javljala se abdominalna bol (s ili bez mučnine ili povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prekida primjene ACE inhibitora.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene povećava se prilikom primjene ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid primjene tableta Piramil HL i Piramil H prije desenzibilizacije.

Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija i agranulocitoza, a također je zabilježena i depresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja bijelih krvnih stanica kako bi se na vrijeme otkrila moguća

leukopenija. Češće praćenje preporučuje se na početku liječenja te u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, u bolesnika s istodobnom kolagenom bolesti (npr. *lupus erythematosus* ili sklerodermija) i u svih bolesnika liječenih drugim lijekovima koji mogu utjecati na promjenu krvne slike (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedan dana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid uzimanja hidroklorotiazida što je brže moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje u slučaju da intraokularni tlak i dalje nije pod kontrolom. Čimbenici rizika za razvoj glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije hipertenzije s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Sportaši

Hidroklorotiazid može uzrokovati pozitivan rezultat na anti-doping testiranju.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze. U bolesnika s dijabetesom može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova. Latentni dijabetes može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Diuretska terapija tiazidima povezana je s povećanjem razine kolesterola i triglicerida. U nekih bolesnika koji primaju terapiju tiazidima može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički evidentnog gihta.

Kašalj

Tijekom primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, trajan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u

roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Piramil HL ili Piramil H i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Ostalo

Reakcije osjetljivosti mogu se javiti u bolesnika s ili bez anamneze alergije ili bronhijalne astme. Zabilježena je mogućnost egzacerbacije ili aktivacije sistemskog *lupusa erythematosus*.

Piramil HL i Piramil H sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s antagonistima receptora angiotenzina, ACE inhibitorima ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindicirane kombinacije

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija kontraindicirani su izvantjelesni postupci liječenja, tijekom kojih krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su hemodijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotlačnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje potrebno, treba razmotriti upotrebu druge vrste dijalizatorske membrane ili druge vrste antihipertenzivnog lijeka.

Mjere opreza pri uporabi

Diuretici koji štete kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štete kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji šteti kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje snižavaju krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepressivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin): može se očekivati pojačani rizik od hipotenzije (za diuretike vidjeti dio 4.2).

Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila: preporučuje se kontrola krvnog tlaka. Nadalje, hidroklorotiazid može smanjiti učinak vazopresornih simpatomimetika.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostale tvari koje mogu promijeniti krvnu sliku: povećana vjerojatnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4).

Litijeve soli: ACE inhibitori mogu uzrokovati smanjeno izlučivanje litija te može doći do povećanja njegove toksičnosti. Razine litija moraju se pratiti. Istodobna primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija te dodatno povisiti već povećani rizik od toksičnosti litija uzrokovanog primjenom ACE inhibitora. Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida s litijem se, stoga, ne preporučuje.

Antidijabetici uključujući inzulin: mogu se pojaviti hipoglikemijske reakcije. Hidroklorotiazid može smanjiti učinak antidijabetika. Stoga se, preporučuje česta kontrola glukoze u krvi u početnoj fazi istodobne primjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilatna kiselina: može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog učinka tableta Piramil HL i Piramil H. Nadalje, istodobno liječenje ACE inhibitorima i nesteroidnim protuupalnim lijekovima može dovesti do povećanog rizika od narušavanja funkcije bubrega te do porasta razine kalija.

Oralni antikoagulansi: antikoagulantni učinak može biti smanjen prilikom istodobne primjene hidroklorotiazida.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine likviricije, laksativi (u slučaju dugotrajne uporabe) i druge kaliuretske tvari ili tvari koje smanjuju razinu kalija u plazmi: povećani rizik od nastanka hipokalijemije.

Preparati digitalisa, djelatne tvari za koje se zna da produljuju QT interval i antiaritmici: njihova proaritmijaska toksičnost može biti pojačana ili njihov antiaritmijski učinak smanjen kod poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija).

Metildopa: moguća hemoliza.

Kolestiramin ili drugi enteralno primijenjeni ionski izmjenjivači: smanjena apsorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidski diuretici trebaju se uzimati najmanje jedan sat prije ili četiri do šest sati nakon primjene tih lijekova.

Mišićni relaksansi tipa kurare: moguć je pojačani i produljeni učinak mišićnih relaksansa.

Soli kalcija i lijekovi koji povećavaju razinu kalcija u plazmi: može se očekivati porast koncentracije kalcija u serumu u slučaju istodobne primjene s hidroklorotiazidom, te je, stoga, potrebno pažljivo praćenje kalcija u serumu.

Karbamazapin: rizik od hiponatrijemije zbog aditivnog učinka s hidroklorotiazidom.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod: u slučaju dehidracije izazvane diureticima, uključujući hidroklorotiazid, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno prilikom primjene većih doza kontrastnog sredstva koje sadrži jod.

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

Kinin: hidroklorotiazid smanjuje izlučivanje kinina.

Racekadotril, mTOR inhibitori i vildagliptin

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena tableta Piramil HL i Piramil H se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4) te je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu dostatni za donošenje zaključaka; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te, ako je to primjereno, započeti sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) tijekom drugog i trećeg tromjesečja uzrokuje fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid može, u slučaju dugotrajnog izlaganja tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju te postoji rizik od zaostatka u rastu. Osim toga, u slučaju izlaganja lijeku blizu termina poroda, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi. Hidroklorotiazid može uzrokovati smanjenje volumena plazme, kao i uteroplacentalnog protoka krvi.

Dojenje

Piramil HL i Piramil H kontraindicirani su tijekom dojenja.

Ramipril i hidroklorotiazid se izlučuju u majčino mlijeko u količinama koje će vjerojatno imati učinka na dojenče, ako su dojiljama propisane terapijske doze ramiprila i hidroklorotiazida. Podaci o upotrebi ramiprila tijekom dojenja su nedostatni te se preporuča primijeniti zamjensko liječenje s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, posebno ako se doji novorođenče ili nedonošče.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Primjena tiazida tijekom dojenja u majki dojilja povezana je sa smanjenom laktacijom ili čak supresijom laktacije u majki dojilja. Mogu se pojaviti preosjetljivost na djelatne tvari derivate sulfonamida, hipokalijemija te bilirubinska encefalopatija. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija u dojenčadi na obje djelatne tvari, treba donijeti odluku o prekidu dojenja ili terapije, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Neke nuspojave (npr. simptomi smanjenja krvnog tlaka kao što je omaglica) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja, te stoga, predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima i strojevima).

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze ne preporuča se voziti ili upravljati strojevima tijekom par sati.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil ramiprila i hidroklorotiazida uključuje nuspojave koje nastaju kao posljedica hipotenzije i/ili gubitka tekućine zbog pojačane diureze. Djelatna tvar ramipril može uzrokovati dugotrajni suhi kašalj, dok hidroklorotiazid može dovesti do pogoršanja metabolizma glukoze, lipida i urične kiseline. Dvije djelatne tvari imaju inverzni učinak na razinu kalija u plazmi. Ozbiljne nuspojave uključuju angioedem ili anafilaktičke reakcije, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, a prema učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
<u>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</u>				nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>		smanjen broj bijelih i crvenih krvnih stanica, smanjene koncentracije hemoglobina, hemolitička anemija, smanjen broj trombocita		depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija u kontekstu gubitka tekućine
<u>Poremećaj imunološkog sustava</u>				anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije na ramipril ili anafilaktičke reakcije na hidroklorotiazid, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela

<u>Endokrini poremećaji</u>				Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	neodgovarajuća kontrola dijabetesa melitusa, smanjena tolerancija na glukozu, povećana razina glukoze i urične kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećana razina kolesterola i/ili triglicerida uzrokovana hidroklorotiazidom	anoreksija, smanjen apetit, smanjena razina kalija u krvi uzrokovana hidroklorotiazidom	povišena razina kalija u krvi uzrokovana ramiprilom	smanjena razina natrija u krvi, glikozurija, metabolička alkalozna, hipokloremija, hipomagnezijemija, hiperkalcijemija, dehidracija uzrokovana hidroklorotiazidom
<u>Psijhijatrijski poremećaji</u>		depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaj spavanja, uključujući somnolenciju		zbunjenost, nemir, poremećaj koncentracije
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	glavobolja, omaglica	vrtočlavlja, parestezija, tremor, poremećaj ravnoteže, osjećaj pečenja, dizgeuzija, ageuzija		cerebralna ishemija, uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski napadaj, narušene psihomotoričke sposobnosti, parozmija
<u>Poremećaji oka</u>		smetnje vida, uključujući zamućen vid, konjunktivitis		ksantopsija, smanjeno suzenje uzrokovano hidroklorotiazidom, sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta i/ili akutna miopija uzrokovani hidroklorotiazidom, efuzija žilnice
<u>Poremećaj uha i labirinta</u>		tinitus		oštećenje sluha

<u>Srčani poremećaji</u>		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem		infarkt miokarda
<u>Krvožilni poremećaji</u>		hipotenzija, smanjen ortostatski krvni tlak, sinkopa, crvenilo praćeno osjećajem vrućine		tromboza u kontekstu teškog gubitka tekućine, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov fenomen, vaskulitis
<u>Poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis	sinusitis, dispneja, nazalna kongestija	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)	bronhospazam, uključujući pogoršanu astmu, alergijski alveolitis, nekardiogeni plućni edem uzrokovan hidroklorotiazidom
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, gastritis, mučnina, konstipacija, gingivitis uzrokovan hidroklorotiazidom	povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, proljev, bol u gornjem dijelu abdomena, suhoća usta	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi povezani s primjenom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva, sijaladenitis uzrokovan hidroklorotiazidom
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>		kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom), povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugiranog bilirubina, kalkulozni kolecistitis uzrokovan hidroklorotiazidom		akutno zatajenje jetre, kolestatska žutica, hepatocelularno oštećenje (oštećenje stanica jetre)

<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih putova uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), psorijaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebice makulo-papularni, pruritus, alopecija		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, eksfolijativni dermatitis, reakcija fotoosjetljivosti, oniholiza, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, urtikarija, sistemski lupus erythematosus uzrokovan hidroklorotiazidom
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>		mijalgija		artralgija, spazam mišića, slabost mišića, mišićnokoštana ukočenost i tetanija uzrokovani hidroklorotiazidom
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>		oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano mokrenje, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi		pogoršanje postojeće proteinurije, intersticijski nefritis uzrokovan hidroklorotiazidom
<u>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</u>		prolazna erektilna impotencija		smanjen libido, ginekomastija
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	umor, astenija	bol u prsištu, groznica (pireksija)		

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, srčanu aritmiju, gubitak svijesti uključujući komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus.

U predisponiranih bolesnika (npr. s hiperplazijom prostate) predoziranje hidroklorotiazidom može inducirati akutnu retenciju urina.

Liječenje

Bolesnika treba pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i potpuno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa) i mjere za vraćanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičkih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, se iz cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori i diuretici, ramipril i diuretici, ATK oznaka: C09BA05

Mehanizam djelovanja

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin konvertirajući enzim, kininaza II). U plazmi i tkivu taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu supstanciju angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina uzrokuju vazodilataciju.

S obzirom da angiotenzin II također stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosječan terapijski odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u bolesnika crne rase s hipertenzijom (afrokaripska skupina - populacija hipertenzivnih bolesnika koja uobičajeno ima nisku koncentraciju renina) nego u bolesnika ostalih rasa.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidskih diuretika nije u potpunosti poznat. Inhibira reapsorpciju natrija i klorida u distalnim tubulima. Pojačano bubrežno izlučivanje tih iona povezano je s povećanim mokrenjem (zbog osmotskog vezanja vode). Povećano je izlučivanje kalija i magnezija, a smanjeno izlučivanje urične kiseline. Mogući mehanizmi antihipertenzivnog djelovanja hidroklorotiazida mogli bi biti: modificirana ravnoteža natrija, smanjenje izvanstanične tekućine i volumena plazme, promjena u bubrežnom vaskularnom otporu te smanjeni odgovor na noradrenalin i angiotenzin II.

Farmakodinamički učinci

Ramipril

Primjena ramiprila uzrokuje značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Općenito, nema velikih promjena u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u bolesnika s hipertenzijom uzrokuje smanjenje krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzacijskog ubrzanja otkucaja srca.

U većine bolesnika početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze postaje očigledan 1 do 2 sata nakon oralne primjene. Vršni učinak jednokratne doze postiže se obično 3 do 6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom obično se postiže nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da je antihipertenzivni učinak održan tijekom dugotrajnog liječenja u trajanju od 2 godine.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne izaziva brzo i pretjerano povećanje krvnog tlaka (tzv. "rebound" hipertenzija).

Hidroklorotiazid

Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se unutar 2 sata, a vršno djelovanje postiže se nakon 4 sata, dok djelovanje traje otprilike 6 do 12 sati.

Antihipertenzivni učinak započinje nakon 3 do 4 dana i može trajati do tjedan dana nakon prekida liječenja.

Učinak na snižavanja krvnog tlaka povezan je s blagim povećanjem filtracijske frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida

U kliničkim studijama primjena ove kombinacije dovela je do većeg sniženja krvnog tlaka, nego kad je bilo koja od tih tvari primijenjena samostalno. Vjerojatno putem blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida poništava učinak na gubitak kalija koji je povezan s ovim diureticima. Kombinacija ACE inhibitora s tiazidskim diuretikom ima sinergistički učinak te također smanjuje rizik od hipokalijemije koji izazivaju ti diuretici korišteni pojedinačno.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s

prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika i metabolizam

Ramipril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz probavnog sustava; vršna koncentracija ramiprila u plazmi postiže se unutar jednog sata. Prema nalazima izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56 % i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila iznosi 45%.

Vršne koncentracije ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila u plazmi postižu se 2 do 4 sata nakon unosa ramiprila. Stanje dinamičke ravnoteže ramiprilata u plazmi nakon uzimanja uobičajenih doza ramiprila jednom dnevno postiže se oko četvrtog dana liječenja.

Distribucija

Vežanje na proteine u serumu iznosi oko 73% za ramipril i oko 56% za ramiprilat.

Biotransformacija

Ramipril se gotovo u potpunosti metabolizira u ramiprilat te u diketopiperazin ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom putem bubrega. Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifaznim tijekom. Zbog snažnog, zasićujućeg vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat ima produženu završnu eliminacijsku fazu s vrlo niskim koncentracijama u plazmi. Nakon višekratnih doza ramiprila danih jednom dnevno, efektivni poluvijek ramiprilata iznosio je 13 – 17 sati za doze od 5 – 10 mg te je trajao i dulje za niže doze od 1,25 – 2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat. Primjena jednokratne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita, u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti, u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2)

Izlučivanje ramiprilata putem bubrega smanjeno je u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, a bubrežni klirens ramiprilata je proporcionalno povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećane koncentracije ramiprilata u plazmi, koje se smanjuju sporije nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2)

U bolesnika s narušenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza, te je koncentracija ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišena. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu različite od onih uočeni u osoba s normalnom funkcijom jetre.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Nakon oralne primjene oko 70% hidroklorotiazida apsorbira se iz probavnog trakta. Vršne koncentracije hidroklorotiazida u plazmi postižu se za 1,5 do 5 sati.

Distribucija

Vežanje hidroklorotiazida za proteine plazme iznosi 40%.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se zanemarivo metabolizira u jetri.

Eliminacija

Hidroklorotiazid se gotovo potpuno eliminira putem bubrega (> 95%) u nepromijenjenom obliku; 50 % do 70 % jednokratne oralne doze eliminira se unutar 24 sata. Poluvrijeme eliminacije iznosi 5 do 6 sati.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2)

Izlučivanje hidroklorotiazida putem bubrega smanjeno je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, a bubrežni klirens hidroklorotiazida proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećane koncentracije hidroklorotiazida u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2)

Nisu zabilježene značajne promjene u farmakokinetici hidroklorotiazida u bolesnika s cirozom jetre. Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike hidroklorotiazida u bolesnika sa zatajenjem srca.

Ramipril i hidroklorotiazid

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida ne utječe na bioraspoloživost svake pojedine komponente.

Kombinacija fiksne doze može se smatrati bioekvivalentnom lijekovima koji sadrže pojedine komponente.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida nije pokazala akutnu toksičnost u štakora i miševa u dozama do 10000 mg/kg. Ispitivanja primjene ponovljenih doza provedena na štakorima i majmunima pokazala su samo poremećaje u ravnoteži elektrolita.

S obzirom da studije pojedinih komponenti nisu pokazale rizik, nisu provedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenosti s kombinacijom djelatnih tvari.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića otkrila su da je kombinacija nešto toksičnija od pojedinih komponenti, ali niti jedno ispitivanje nije pokazalo teratogena svojstva kombinacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
natrijev hidrogenkarbonat
natrijev stearilfumarat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Lijek čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC//Al blisteri

Veličina pakiranja: 28 i 56 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Piramil HL 2,5 mg/12,5 mg tablete: HR-H-567433803

Piramil H 5 mg/25 mg tablete: HR-H-158501091

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. kolovoz 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. svibnja 2023.