

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV LIJEKA

**RAMIPRIL Plus Pliva**  
(ramipril, hidrohlorotiazid)

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Aktivne supstance

Jedna Ramipril Plus Pliva tableta 2,5 mg/12,5 mg sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Jedna Ramipril Plus Pliva tableta 5 mg/25 mg sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida.

Pomoćne supstance, vidi 6.1. Popis pomoćnih supstanci.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Esencijalna hipertenzija kada je indikovano kombinovano liječenje.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje fiksnom kombinacijom ramipril +hidrohlorotiazid preporučuje se kada su utvrđene doze svake od aktivne supstance primjerene za bolesnika. Ukoliko je to moguće, preporučuje se provesti titraciju s pojedinačnim komponentama.

Uobičajena doza održavanja iznosi 1 tableta Ramipril Plus Pliva 2,5 mg/12,5 mg na dan. Bolesnicima koji adekvatno ne reaguju, doza se može povećavati u razmacima od 2 do 3 sedmice na 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida jedanput na dan. Antihipertenzivni efekat se postiže u roku od tri sedmice nakon početka terapije. Maksimalna doza iznosi 10 mg ramiprila i 50 mg hidrohlorotiazida.

Preporučuje se dnevnu dozu uzimati kao jednokratnu dozu sa čašom tečnosti ujutro sa hranom ili bez nje.

#### *POSEBNE GRUPE BOLESNIKA*

##### *Bolesnici prethodno liječeni diureticima*

Liječenje diuretikom treba prekinuti 2 do 3 dana prije liječenja sa kombinacijom ramipril + hidrohlorotiazid. Ukoliko to nije moguće, terapiju valja započeti samo sa ramiprilom u dozi od 12,5 mg.

##### *Doziranje u bolesnika sa oštećenjem bubrega*

Prije nego što im se započne davati fiksna kombinacija, bolesnike s klirensom kreatinina od 30-60 ml/min treba prethodno liječiti sa samim ramiprilom u dnevnoj dozi od 1,25 mg, te nakon postepenog povećanja doze ramiprila od 2,5 mg preći na fiksni kombinaciju ramipril 2,5 mg+hidrohlorotiazid 12,5 mg (Ramipril Plus Pliva tablete 2,5 mg/12,5 mg).

Najviša dozvoljena dnevna doza pri primjeni fiksne kombinacije iznosi 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida.

Primjena fiksne kombinacije ramipril+hidrohlorotiazid kontraindikovana je u bolesnika sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

##### *Doziranje u bolesnika sa oštećenjem jetre*

U bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre usporava se metabolizam ramiprila, pa stoga i stvaranje bioaktivnog metabolita ramiprilata, zbog smanjene aktivnosti esteraza u jetri, što rezultira povišenim koncentracijama ramiprila u plazmi. Prije liječenja sa fiksnom kombinacijom, terapiju treba započeti samo sa ramiprilom u dozi od 1,25 mg, pod strogim ljekarskim nadzorom u bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre. Više doze treba oprezno primjenjivati, a u tome slučaju maksimalna doza ramiprila iznosi 2,5 mg.

##### *Starije osobe*

Potrebna je oprez u svih starijih bolesnika, osobito onih koji istovremeno uzimaju diuretike, onih sa kongestivnim zatajenjem srca ili renalnom ili hepatskom insuficijencijom. Mora se razmotriti primjena smanjene početne doze ramiprila od 1,25 mg. Doza se tada mora na odgovarajući način titrirati.

##### *Djeca*

Primjena fiksne kombinacije ramipril+hidrohlorotiazid u djece nije ispitana, pa se zbog toga ne preporučuje upotreba u te dobne grupe.

#### 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ramipril, bilo koju od pomoćnih supstanci ramiprila, ili bilo koji drugi ACE inhibitor,
- Preosjetljivost na hidrohlorotiazid ili druge sulfonamide,
- Angioneurotski edem u anamnezi ,
- Hemodinamski značajna stenoza bubrežne arterije,
- Hemodinamski značajni poremećaji elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija ili hiperkalcijemija),
- Hemodinamski značajan poremećaj ulaska i izlaska krvi iz lijeve komore (stenoza aortalnog ili mitralnog zalistka),
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min),
- Teško oštećenje jetre,
- Trudnoća,
- Dojenje.

#### 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi RAMIPRIL

##### *Upozorenja*

Angioneurotski edem koji se pojavi tokom liječenja sa ACE inhibitorom, iziskuje trenutni prekid primjene lijeka. Angioneurotski edem može zahvatiti jezik, glotis ili grkljan, pa se preporučuje hospitalizacija bolesnika.

Ramipril se ne smije primjenjivati u bolesnika sa stenozom aortalnog ili mitralnog zalistka ili opstrukcijom izlaznog protoka (vidi niže u tekstu poglavlje Mjere opreza).

##### *Mjere opreza*

##### *Određivanje renalne funkcije*

Procjena bolesnika treba uključivati određivanje renalne funkcije prije početka terapije i tokom liječenja.

##### *Oštećena renalna funkcija*

U bolesnika sa renalnom insuficijencijom može biti potrebno smanjiti dozu ili učestalost davanja ramiprila; u njih se funkcija bubrega mora pažljivo pratiti. U većini se slučajeva bubrežna funkcija neće mijenjati. Postoji rizik od oštećenja renalne funkcije, posebno u bolesnika sa kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega, sa renalnom insuficijencijom, bilateralnom stenozom bubrežne arterije i unilateralnom stenozom bubrežne arterije kada postoji jedan bubreg. U posljednjoj grupi bolesnika, već mali porast kreatinina u serumu može ukazivati na unilateralni gubitak bubrežne funkcije. Ukoliko se prepozna na vrijeme, takvo je oštećenje bubrežne funkcije reverzibilno nakon ukidanja terapije.

U bolesnika koji su na hemodijalizi s visokoprotlačnim poliakrilonitrilnim ('AN69') membranama, postoji velika vjerovatnost da će nastupiti anafilaktoidne reakcije, ako se liječe sa ACE inhibitorima. Zbog toga treba izbjegavati tu kombinaciju, bilo upotrebom alternativnih antihipertenziva ili alternativnih membrana za dijalizu.

Slične su reakcije zapažene tokom afereze lipoproteina niske gustoće s dekstran-sulfatom. Zbog toga se ta metoda ne smije primjenjivati u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima.

U nekih hipertenzivnih bolesnika, u kojih nije očito da bolest bubrega otprije postoji, može doći do manjih i obično prolaznih porasta koncentracije azota iz ureje u krvi (BUN) i serumskog kreatinina kada se daje ramipril, posebno istovremeno s diuretikom. Može biti potrebno smanjiti dozu ramiprila i/ili ukinuti primjenu diuretika.

##### *Oštećena funkcija jetre*

S obzirom na to da je ramipril prolijek koji se metaboliše u svoj aktivni metabolit u jetri, potreban je poseban oprez i pažljivo praćenje bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre. Može se smanjiti metabolizam ramiprila, a time i stvaranje bioaktivnog metabolita, ramiprilata, što ima za posljedicu izrazito povišene nivoe ramiprila u plazmi (zbog smanjene aktivnosti esteraza u jetri).

U bolesnika, u kojih je prisutna teška ciroza jetre s edemom i/ili ascitesom, može se značajno aktivirati renin-angiotenzinski sistem; pa se, zbog toga, mora posebno oprezno postupati pri liječenju tih bolesnika (vidi takođe gornji tekst, te poglavlje "4.2. Doziranje i način primjene").

##### *Simptomatska hipotenzija*

U bolesnika sa nekomplikovanom hipertenzijom, u rijetkim je slučajevima zapažena simptomatska hipotenzija nakon početne doze ramiprila kao i nakon povećanja doze ramiprila. Postoji veća vjerovatnost da će nastupiti u bolesnika u kojih je došlo do manjka volumena i soli zbog produžene diuretske terapije, restrikcije soli u hrani, dijalize, proljeva, povraćanja ili u bolesnika sa teškim zatajenjem srca. Zbog toga, u tih bolesnika treba prije započinjanja terapije sa ramiprilom prekinuti diuretsku terapiju, a manjak volumena i soli korigirati. U tih bolesnika terapija sa fiksnom kombinacijom ramipril+hidrohlorotiazid iziskuje poseban nadzor ljekara.

### *Agranulocitoza i depresija koštane srži*

U bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima rijetko je zapažena agranulocitoza i depresija koštane srži kao i smanjenje broja crvenih krvnih ćelija, sadržaja hemoglobina i broja trombocita. Te su pojave češće u bolesnika sa bubrežnim oštećenjem, posebno ako imaju kolagenu vaskularnu bolest. Na redovno praćenje broja bijelih krvnih ćelija (što omogućava otkrivanje moguće leukopenije), te određivanje koncentracija proteina u urinu, treba pomišljati u bolesnika s kolagenom vaskularnom bolešću (npr. lupus erythematosus i sklerodermija), posebno povezanom sa oštećenjem renalne funkcije i istovremenom terapijom posebno kortikosteroidima i antimetabolitima. U bolesnika na alopurinolu, imunosupresivima i drugim lijekovima koji mogu mijenjati krvnu sliku, takođe postoji povećana vjerovatnost da će doći do drugih promjena krvne slike.

#### *Praćenje elektrolita*

Potrebno je redovno pratiti serumske koncentracije kalijuma, natrijuma, kalcijuma, mokraćne kiseline i glukoze u krvi. Preporučuje se redovno pratiti kalijum u serumu. U bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je češće praćenje kalijuma u serumu.

#### *Bolesnici sa hiperstimuliranim renin-angiotenzinskim sistemom*

U liječenju bolesnika sa hiperstimuliranim renin-angiotenzinskim sistemom, potreban je poseban oprez (vidi takođe poglavlje "4.2. Doziranje i način primjene"). Takvi su bolesnici izloženi riziku od nastanka akutnog izrazitog pada krvnoga pritiska i pogoršanja renalne funkcije zbog ACE inhibicije, posebno kada se ACE inhibitor ili istovremeno diuretik daju po prvi put ili prvi put u povećanoj dozi. Primjena početnih doza ili povećanja početne doze mora biti popraćena pomnim praćenjem krvnog pritiska sve do trenutka, kada se više ne očekuje daljnje akutno sniženje krvnog pritiska.

Značajna aktivacija renin-angiotenzinskog sistema se treba očekivati, na primjer:

- U bolesnika s teškom i/ili malignom hipertenzijom
- U bolesnika sa zatajenjem srca, posebno ako je ono teškog oblika, ili ako se liječi drugim lijekovima koji imaju antihipertenzivni potencijal
- U bolesnika sa hemodinamski značajnom opstrukcijom protoka krvi kroz lijevu komoru (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zalistka)
- U bolesnika koji su prethodno liječeni diureticima
- U bolesnika sa manjkom tekućine ili soli, ili u onih, u kojih može do nje doći (kao posljedice nedovoljnog unosa tečnosti ili soli, ili kao posljedice npr. dijalize, proljeva, povraćanja ili prekomjernog znojenja u slučajevima u kojima se so i tečnost ne nadomještavaju na adekvatan način)

Uopšteno, preporučuje se korigovati dehidraciju, hipovolemiju ili manjak soli prije nego što se započne liječenje (no, u bolesnika sa zatajenjem srca, takva se korektivna akcija mora pažljivo procijeniti u odnosu na druge rizike od volumnog preopterećenja). Kada ta stanja postanu klinički relevantna, liječenje sa ramiprilom smije se započeti ili nastaviti samo ako se istovremeno poduzmu odgovarajuće mjere u cilju sprečavanja prekomjernog pada krvnog pritiska i pogoršavanja bubrežne funkcije.

Za sve gore navedene slučajeve u početnoj je fazi liječenja potreban strogi nadzor ljekara.

#### *Bolesnici koji su posebno izloženi riziku od izrazitog sniženja krvnog pritiska:*

Ukoliko nastane simptomatska hipotenzija, bolesnika treba pognuti te mu, ako je potrebno, dati intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Ako se pojavi bradikardija potrebno je dati atropin intravenozno. Liječenje ramiprilom može se obično nastaviti nakon ponovne uspostave efektivnog volumena krvi i krvnog pritiska.

#### *Hirurški zahvati/anestezija:*

U bolesnika koji se podvrgavaju hirurškom zahvatu ili tokom anestezije sa lijekovima koji izazivaju hipotenziju, ramipril može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzatornog oslobađanja renina. Ako nastupi hipotenzija, za koju se smatra da je nastala tim mehanizmom, može je se korigovati odgovarajućim liječenjem.

## **HIDROHLOROTIAZID**

### *Metabolički i endokrini efekti*

Terapija tiazidom može poremetiti toleranciju glukoze. Može se pokazati potrebnim prilagoditi dozu antidiijabetika, uključujući insulin (vidi 4.5. Interakcije sa ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija)

Tiazidi mogu snižavati izlučivanje kalcijuma urinom, te mogu uzrokovati intermitentni i neznatan porast koncentracije kalcijuma u serumu. Izrazita hiperkalcijemija može biti dokaz prikrivenog hiperparatireoidizma. Prije provođenja testova funkcije paratireoidne žlijezde, treba prekinuti davanje tiazida.

Povećanja nivoa holesterola i triglicerida mogu biti povezana sa diuretskom terapijom tiazidom.

Terapija tiazidom može u određenih bolesnika precipitirati hiperuricemiju i/ili giht.

### *Ostalo*

U bolesnika koji primaju tiazide, mogu nastupiti reakcije preosjetljivosti, bez obzira da li u anamnezi postoji alergija ili bronhalna astma. Uz primjenu tiazida zabilježeno je pogoršanje ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

#### 4.5 Interakcije sa ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija

##### RAMIPRIL

###### *Vazopresorni simpatomimetici*

Oni mogu oslabiti antihipertenzivni efekat ramiprila. Preporučuje se posebno pažljivo pratiti krvni pritisak.

*Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i drugi lijekovi koji mogu promijeniti krvnu sliku*

Povećana vjerovatnost da će doći do hematoloških reakcija (vidi takođe poglavlje "4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi").

###### *Soli litijuma*

ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje litijuma. Takvo sniženje može dovesti do povišenih koncentracija litijuma u serumu i povećane toksičnosti litijuma. Zbog toga se koncentracije litijuma moraju nadzirati.

###### *Diuretici i drugi antihipertenzivi*

Kombinacija sa diureticima ili drugim antihipertenzivima može pojačati antihipertenzivni odgovor na ramipril. Istovremeno liječenje sa diureticima koji štede kalijum (npr. spirinolakton) iziskuje pomno praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

###### *Kombinacija sa antidijabeticima*

Kada se antidijabetici (insulin i derivati sulfonilureje) istovremeno primjenjuju, treba uzeti u obzir mogućnost povećane redukcije šećera u krvi. Zbog toga se u početnog fazi istovremene upotrebe preporučuje posebno pažljivo nadzirati koncentracije glukoze u krvi.

###### *Kombinacija sa nesteroidnim protivupalnim lijekovima (NSAIL-ima)*

Kada se ACE inhibitori daju istovremeno s nesteroidnim protivupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina i indometacin), može doći do smanjenja antihipertenzivnog efekta. Štoviše, istovremena upotreba ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja renalne funkcije te do povišenja koncentracije kalijuma u serumu.

###### *Soli kalijuma, heparin*

Moguć je porast koncentracije kalijuma u serumu.

###### *Desenzibilizacijska terapija*

Pri ACE inhibiciji povećava se vjerovatnost i intenzitet anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija na otrove insekata. Pretpostavlja se da taj efekat može biti povezan i sa drugim alergenima.

Vežanje ramiprila na proteine iznosi oko 73%, a ramiprilata oko 56%.

#### HIDROHLOROTIAZID

Niže su navedeni lijekovi, koji, kada se primjenjuju istovremeno, ulaze u interakcije sa tiazidskim diureticima.

###### *Alkohol, barbiturati, ili narkotici*

Može nastupiti pojačanje ortostatske hipotenzije.

###### *Antidijabetici (oralni lijekovi i insulin)*

Može se pokazati potrebnim prilagoditi dozu antidijabetika.

###### *Drugi antihipertenzivi*

Može doći do dodatnog efekta.

###### *Smole holestiramina i holestipola*

Apsorpcija hidrohlorotiazida poremećena je u prisutnosti anionskih izmjeničnih smola. Jednokratne doze bilo smola holestiramina bilo smola holestipola vežu hidrohlorotiazid i smanjuju njegovu apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta do 85%, odnosno 43%.

###### *Kortikosteroidi, ACTH*

Može doći do manjka elektrolita, osobito kalijuma (hipokalijemija).

###### *Presorni amini (npr. adrenalin)*

Moguć smanjeni odgovor na presorne amine, ali ne toliko da bi se isključila njihova upotreba.

###### *Relaksansi skeletnih mišića, nedepolarizirajući (npr. tubokurarin)*

Moguće povećano reagiranje na mišićni relaksans.

###### *Litijum*

Diuretici snižavaju renalno izlučivanje litijuma i povećavaju veliki rizik od toksičnosti litijuma. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena. Prije nego što započnete upotrebljavati preparate litijuma, pročitajte uputstvo za njihovo propisivanje.

###### *Nesteroidni protivupalni lijekovi*

U nekih bolesnika primjena nesteroidnog protivupalnog lijeka može smanjiti diuretski, natrijuretski te antihipertenzivni efekat diuretika.

###### *Interakcije lijeka /laboratorijskog testa*

Zbog svojih efekata na metabolizam kalcijuma, tiazidi mogu interferirati s testovima paratiroidne funkcije (vidi 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi)