

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 2,5 mg/12,5 mg comprimate
RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 5 mg/25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 2,5 mg/12,5 mg: fiecare comprimat conține ramipril 2,5 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 5 mg/25 mg: fiecare comprimat conține ramipril 5 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 2,5 mg/12,5 mg: lactoză monohidrat 64,5 mg.

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 5 mg/25 mg: lactoză monohidrat 129 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 2,5 mg/12,5 mg comprimate: comprimate neacoperite plane, în formă de capsule, de culoare albă până la aproape albă, de mărime 4,0 x 8,0 mm, cu linie mediană pe una din fețe, marcate cu „12,5” pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 5 mg/25 mg, comprimate: comprimate plane, în formă de capsule, de culoare albă până la aproape albă, de mărime 5,0 x 10,0 mm, cu cu șanț de divizare pe una dintre fețe și pe margini, marcate cu „25” pe cealaltă față.
Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu ramipril sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului (vezi pct. 4.4) și de controlul tensiunii arteriale. Administrarea acestei asocieri în doză fixă de ramipril și hidroclorotiazidă este, de obicei, recomandată după stabilirea treptată a dozei uneia dintre componente.

Tratamentul cu RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE trebuie început cu cea mai mică doză disponibilă. Dacă este necesar, doza poate fi crescută progresiv pentru a atinge valoarea țintă a tensiunii arteriale; doza maximă permisă este de 10 mg ramipril și 25 mg hidroclorotiazidă pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți tratați cu diuretic

Se recomandă precauție la pacienții tratați simultan cu diuretice, deoarece poate să apară hipotensiune arterială după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). Trebuie luată în considerare reducerea dozei de diuretic sau întreruperea tratamentului cu acesta înainte de începerea tratamentului cu RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE.

Dacă întreruperea nu este posibilă, se recomandă ca tratamentul să fie inițiat cu cea mai mică posibilă doză de ramipril (1,25 mg pe zi), într-o combinație liberă. Se recomandă ca, ulterior, schimbarea să fie făcută la o doză zilnică inițială de nu mai mult de 2,5 mg ramipril / 12,5 mg hidroclorotiazidă.

Pacienți cu insuficiență renală

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE este contraindicat în insuficiența renală severă, datorită prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu insuficiență renală pot necesita doze scăzute de RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE.

Pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei cuprinse între 30 și 60 ml/min trebuie să fie tratați numai cu cea mai mică asocieri în doză fixă de ramipril și hidroclorotiazidă după administrarea de ramipril în monoterapie. Doza maximă permisă este de 5 mg ramipril și 25 mg hidroclorotiazidă pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, tratamentul cu RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE trebuie inițiat numai sub supraveghere medicală atentă și dozele maxime zilnice sunt de 2,5 mg ramipril și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE este contraindicat în insuficiența hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Doza inițială trebuie să fie mai mică și stabilirea ulterioară treptată a dozei trebuie să se facă mai lent, datorită riscului mai mare de reacții adverse, în special la pacienți cu vârste foarte înaintate și debilitați.

Copii și adolescenți

Utilizarea RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită insuficienței datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă ca RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE să fie administrat o dată pe zi, la aceeași oră din zi, de obicei dimineața.

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE poate fi administrat înainte, în timpul sau după masă, deoarece ingestia de alimente nu modifică biodisponibilitatea acestuia (vezi pct. 5.2).

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE trebuie înghițit cu lichid. Nu trebuie mestecat și nici zdrobit.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA (enzima de conversie a angiotensinei), la hidroclorotiazidă, alte diuretice tiazidice, sulfonamide sau la oricare dintre excipienții RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE listați la pct. 6.1.

- Antecedente de edem angioneurotic (ereditar, idiopatic sau edem angioneurotic anterior la inhibitori ai ECA sau la antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II))
- Tratament extracorporeal ce presupune contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză bilaterală semnificativă de arteră renală sau stenoză unilaterală de arteră renală pe rinichi unic funcțional
- Trimestrele 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6)
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență renală severă cu clearance al creatininei sub 30 ml/min la pacienți nedializați
- Dezechilibre electrolitice semnificative clinic care se pot agrava în urma tratamentului cu RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE (vezi pct. 4.4)
- Insuficiență hepatică severă, encefalopatie hepatică
- Administrarea concomitentă a RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Administrarea concomitentă în terapia cu sacubitril/valsartan. Ramiprilul nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

Sarcină: tratamentul cu inhibitori ai ECA, cum este ramiprilul, sau antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA/ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA/ARA II trebuie oprit imediat, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și pct. 4.6).

• Pacienți cu risc deosebit de hipotensiune arterială

- Pacienți cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron prezintă risc de scădere pronunțată acută a tensiunii arteriale și de deteriorare a funcției renale, ca rezultat al inhibării ECA, mai ales dacă un inhibitor al ECA sau un diuretic concomitent este utilizat pentru prima dată sau este la prima creștere a dozei.

Trebuie anticipată activarea semnificativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și este necesară supraveghere medicală, incluzând monitorizarea tensiunii arteriale, de exemplu la:

- pacienți cu hipertensiune arterială severă
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată
- pacienți cu obstacol hemodinamic semnificativ la nivelul tractului de umplere sau de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză a valvei aortice sau mitrale)
- pacienți cu stenoză unilaterală de arteră renală cu cel de-al doilea rinichi funcțional
- pacienți cu depleție de sare sau de volum, existentă sau pe care o pot dezvolta (inclusiv pacienți tratați cu diuretice)
- pacienți cu ciroză hepatică și/sau ascită
- pacienți supuși unei intervenții chirurgicale majore sau sub anestezie cu medicamente care determină hipotensiune arterială.

În general, se recomandă corectarea deshidratării, hipovolemiei sau depleției de sare înaintea inițierii tratamentului (totuși, la pacienții cu insuficiență cardiacă, necesitatea acestor măsuri corective trebuie evaluată atent față de riscul supraîncărcării volemice).

- Pacienți cu risc de ischemie cardiacă sau cerebrală în caz de hipotensiune arterială acută

Faza inițială a tratamentului necesită supraveghere medicală atentă.

- *Hiperaldosteronism primar*

Asocierea ramipril + hidroclorotiazidă nu reprezintă un tratament de alegere pentru hiperaldosteronismul primar. Dacă asocierea ramipril + hidroclorotiazidă este utilizată la un pacient cu hiperaldosteronism primar, este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a potasiului.

- *Pacienți vârstnici*

Vezi pct. 4.2

- *Pacienți cu afecțiune hepatică*

Dezechilibrele electrolitice datorate tratamentului diuretic, inclusiv cu hidroclorotiazidă, pot determina encefalopatie hepatică la pacienți cu afecțiune hepatică.

Intervenții chirurgicale

Se recomandă ca, atunci când este posibil, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum este ramiprilul, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului și posologia trebuie ajustată în special în primele săptămâni de tratament. În special, este necesară monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). În acest caz, există riscul de deteriorare a funcției renale, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă sau după transplant renal sau cu boală renovasculară, inclusiv la pacienții cu stenoză unilaterală de arteră renală relevantă hemodinamic.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, tiazidele poate precipita uremia. La pacienții cu deteriorare a funcției renale pot să apară efecte cumulative ale substanței active. Dacă insuficiența renală progresivă devine evidentă, indicată de creșterea azotului non-proteic, este necesară reevaluarea atentă a tratamentului, luând în considerare întreruperea tratamentului cu diuretic (vezi pct. 4.3).

Dezechilibre electrolitice

Similar tuturor pacienților cărora li se administrează tratament diuretic, trebuie efectuată determinarea electroliților serici la intervale adecvate. Tiazidele, incluzând hidroclorotiazida, pot determina dezechilibru electrolitic sau de volum (hipopotasemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Deși poate să apară hipopotasemie secundară utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu ramipril poate scădea hipopotasemia indusă de diuretic. Riscul de hipopotasemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții cu diureză rapidă, la pacienții cărora li se administrează electroliți inadecvat și la pacienții cărora li se administrează tratament simultan cu glucocorticoizi sau ACTH (vezi pct. 4.5). Prima determinare a concentrațiilor plasmatice ale potasiului trebuie efectuată în prima săptămână după începerea tratamentului. Dacă sunt determinate concentrații plasmatice scăzute ale potasiului, este necesară corectarea lor.

Poate să apară hiponatremie de diluție. Scăderea concentrațiilor plasmatice ale sodiului poate fi inițial asimptomatică și, de aceea, este esențială determinarea periodică a acestora. Determinarea trebuie să fie mai frecventă la vârstnici și la pacienții cu ciroză hepatică.

S-a arătat că diureticele tiazidice cresc eliminarea urinară a magneziului, care poate determina hipomagneziemie.

Potasiu seric

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, diabet și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), suplimente cu potasiu, heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocantelor receptorilor de

angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5).

Hiponatremie

Sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) și, consecutiv, hiponatremia au fost observate la anumiți pacienți tratați cu ramipril. Se recomandă monitorizarea regulată a nivelului seric al sodiului la vârstnici și la alți pacienți cu risc de hiponatremie.

Encefalopatie hepatică

Dezechilibrul electrolitic datorat tratamentului diuretic, inclusiv cu hidroclorotiazidă, pot determina encefalopatie hepatică la pacienții cu boală hepatică. În caz de encefalopatie hepatică, tratamentul trebuie imediat întrerupt.

Hipercalcemie

Hidroclorotiazida stimulează reabsorbția renală a calciului și poate determina hipercalcemie. Ea poate interfera cu testele pentru funcția paratiroidei.

Hipersensibilitate/angioedem

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de ramipril. Tratamentul cu ramipril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea inhibitorilor de neprilizină (NEP) (de exemplu racecadotril), a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și a vildagliptin-ului la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

În caz de edem angioneurotic, tratamentul cu RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE trebuie întrerupt. Tratamentul de urgență trebuie instituit imediat. Pacientul trebuie ținut sub observație cel puțin 12 până la 24 de ore și externat după remiterea completă a simptomelor.

A fost raportat edem angioneurotic intestinal la pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv combinația ramipril + hidroclorotiazidă (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat durere abdominală (cu sau fără greață sau vărsături).

Simptome ale edemului angioneurotic intestinal remis au fost și după întreruperea tratamentului cu inhibitori ai ECA.

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Sub tratament cu inhibitori ai ECA, probabilitatea și severitatea reacțiilor de tip anafilactic și anafilactoid la veninuri de insecte și alți alergeni sunt crescute. Trebuie luată în considerare o întrerupere temporară a tratamentului cu RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE înainte de desensibilizare.

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie oprit tratamentul cu RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior, apărută în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Neutropenie/agranulocitoză

Rareori a fost observată neutropenie/agranulocitoză și mielosupresia a fost, de asemenea, raportată. Este recomandată monitorizarea numărului de leucocite pentru a permite depistarea unei posibile

leucopenii. Este recomandată monitorizarea mai frecventă în faza inițială a tratamentului și la pacienții cu funcție renală deteriorată, cu boală de collagen concomitentă (de exemplu lupus eritematos sau sclerodermie) și la toți cei tratați cu alte medicamente care pot determina modificări ale compoziției sângelui (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Revărsare coroidală, miopia acută și glaucom cu unghi închis

Hidroclorotiazida, o sulfamidă, poate provoca o reacție idiosincronică, rezultând în revărsare coroidală cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie acută și glaucom cu unghi închis acut. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și apar de obicei în termen de ore până la săptămâni de la începerea administrării. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este de a întrerupe administrarea de hidroclorotiazidă, cât mai rapid posibil. Dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată, poate fi necesar să se ia în considerare tratamentul prompt medical sau chirurgical. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi-închis pot include antecedente de alergie la sulfonamide sau la peniciline.

Diferențe etnice

Inhibitorii ECA determină edem angioneurotic cu o rată a frecvenței mai mare la pacienții de rasă neagră comparativ cu celelalte rase.

Ca și alți inhibitori ai ECA, ramiprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la rasa neagră comparativ cu celelalte rase, posibil datorită prevalenței mai mari a hipertensiunii arteriale cu hiporeninemie la populația hipertensivă ce aparține rasei negre.

Atleți

Hidroclorotiazida poate pozitiva testele anti-doping.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să scadă toleranța la glucoză. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale. În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest.

Creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale colesterolului și trigliceridelor au fost asociate tratamentului cu diuretice tiazidice. La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi precipitată guta.

Tuse

A fost raportată tuse asociată cu utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și se remite după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorul ECA trebuie considerată parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Altele

Pot să apară reacții de sensibilizare la pacienți cu sau fără antecedente de alergie sau astm bronșic. A fost raportată posibilitatea exacerbării sau activării lupusului eritematos sistemic.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Acest medicament conține lactoză monohidrat.

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 1 comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate

Tratamentele extracorporeale care presupun contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux crescut (de exemplu membrane din poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu dextransulfat, datorită riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi și pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori de neprilisină (NEP) (de exemplu racecadotril), inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Precauții pentru utilizare

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu ramipril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când ramiprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea ramiprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatiche de potasiu.

Heparina

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, poate apărea hiperkaliemie. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatiche de potasiu.

Trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții tratați concomitent cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente antihipertensive (de exemplu diuretice) și alte substanțe cu potențial de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu nitrați, antidepressive triciclice, anestezice, ingestia acută de alcool etilic, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): trebuie anticipată potențarea riscului de hipotensiune arterială (referitor la diuretice, vezi pct. 4.2).

Simpatomimetice vasopresoare și alte substanțe (epinefrină) care pot reduce efectul antihipertensiv al ramiprilului: se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

Mai mult, efectul simpatomimetecilor vasopresoare poate fi atenuat prin administrarea de hidroclorotiazidă.

Alopurinol, imunosupresoare, glucocorticoizi, procainamidă, citostatice și alte substanțe care pot modifica numărul celulelor sanguine: probabilitate crescută de reacții hematologice (vezi pct. 4.4).

Săruri de litiu: Excreția litiului poate fi scăzută de către inhibitorii ECA și, ca urmare, toxicitatea litiului poate fi crescută. Trebuie monitorizată litemia. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește riscul de toxicitate a litiului și poate intensifica riscul deja existent al toxicității litiului la inhibitorii ai ECA. Prin urmare, nu se recomandă asocierea ramipril și hidroclorotiazidă cu litiu.

Medicamente antidiabetice, inclusiv insulină: pot să apară reacții hipoglicemice. Hidroclorotiazida poate atenua efectul medicamentelor antidiabetice. Prin urmare, se recomandă monitorizarea deosebit de atentă a glicemiei în faza inițială a co-administrației.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și acid acetilsalicilic: trebuie anticipată reducerea efectului antihipertensiv al RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE. În plus, tratamentul concomitent cu inhibitorii ai ECA și AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale și o creștere a potasemiei.

Anticoagulante orale: efectul anticoagulant poate fi redus datorită utilizării concomitente a hidroclorotiazidei.

Glucocorticoizi, ACTH, amfotericină B, carbenoxolonă, cantități mari de Lemn dulce, laxative (în cazul utilizării prelungite) și alte medicamente kaliuretice sau care reduc concentrația plasmatică a potasiului: risc crescut de hipopotasemie.

Medicamente digitale, substanțe active cunoscute a prelungi intervalul QT și antiaritmice: toxicitatea lor proaritmice poate fi crescută sau efectul lor antiaritmice poate fi redus în prezența dezechilibrului electrolitice (de exemplu hipopotasemie, hipomagneziemie).

Metildopa: posibil hemoliză.

Colestiramină sau alte rășini schimbătoare de ioni administrate enteric: absorbție redusă a hidroclorotiazidei. Diureticele cu structură de sulfonamide trebuie administrate cu cel puțin o oră înainte sau la patru până la șase ore după aceste medicamente.

Relaxante musculare de tip curara: posibilă intensificare și prelungire a efectului de relaxare musculară.

Săruri de calciu și medicamente care cresc concentrația plasmatică a calciului: trebuie anticipată creșterea concentrației plasmatice a calciului în cazul administrării concomitente a hidroclorotiazidei; de aceea, este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a calciului.

Carbamazepină: risc de hiponatremie datorită efectului aditiv cu hidroclorotiazida.

Substanțe de contrast care conțin iod: în caz de deshidratare indusă de diuretice, incluzând hidroclorotiazida, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special atunci când sunt utilizate doze importante de substanțe de contrast care conțin iod.

Penicilină: hidroclorotiazida este excretată în tubul distal și scade excreția penicilinei.

Chinină: hidroclorotiazida scade eliminarea de chinină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4) și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA este considerată esențială, pacienților care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la inhibitori ai ECA/antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală scăzută, oligohidramnios, osificare întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi, de asemenea, pct. 5.3 „Date preclinice de siguranță”). Dacă a avut loc expunerea la un inhibitor al ECA în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială, oligurie și hiperpotasemie (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și pct. 4.4).

În cazul expunerii prelungite în cursul celui de-al treilea trimestru de sarcină, hidroclorotiazida poate determina ischemie feto-placentară și risc de retard de creștere. În plus, în cazul expunerii aproape de termen, au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie la nou-născuți.

Hidroclorotiazida poate reduce volumul plasmatic, precum și debitul sanguin utero-placentar.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune gestațională sau preeclampsie, datorită riscului scăderii volumului plasmatic și al hipoperfuziei placentare, fără un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, excepție făcând unele cazuri când alt tratament nu poate fi utilizat.

Alăptarea

RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE este contraindicat în timpul alăptării.

Ramiprilul și hidroclorotiazida sunt excretate în laptele matern într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția efectelor la sugar în condițiile în care femeilor care alăptează le sunt administrate doze terapeutice de ramipril și hidroclorotiazidă. Sunt disponibile informații insuficiente privind utilizarea ramiprilului în timpul alăptării și sunt de preferat medicamente antihipertensive alternative cu un profil de siguranță mai bine stabilit pentru folosirea în timpul alăptării, în special când este alăptat un nou-născut prematur sau la termen. Hidroclorotiazida este excretată în laptele matern.

Utilizarea tiazidelor în timpul alăptării a fost asociată cu scăderea sau chiar oprirea secreției lactate la mamele care alăptează. Pot să apară hipersensibilitate la substanțele active derivate din sulfonamide, hipopotasemie și icter nuclear. Datorită potențialului ambelor substanțe active de a da reacții adverse grave la copiii alăptați la sân, decizia privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului trebuie luată ținând cont de importanța acestui tratament la mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele reacții adverse (de exemplu, simptome de scădere a tensiunii arteriale, cum sunt amețelile) pot afecta capacitatea de reacție și concentrare a pacientului și, prin urmare, pot să constituie un risc în situații în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu, manipularea vehiculelor sau utilajelor).

Acestea pot să apară în special la începutul tratamentului sau atunci când se trece de la tratamentul cu alte medicamente. După prima doză sau după creșterea ulterioară a dozei, nu se recomandă conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje timp de câteva ore.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al ramipril + hidroclorotiazidă include reacții adverse ce apar în contextul hipotensiunii arteriale și/sau al depleției de volum datorată diurezei crescute. Substanța activă ramipril poate determina tuse uscată persistentă, în timp ce substanța activă hidroclorotiazidă poate altera metabolismul glucozei, lipidelor și acidului uric. Cele două substanțe active au efecte opuse asupra concentrației plasmatică a potasiului. Reacțiile adverse grave includ edem angioneurotic sau reacție anafilactică, insuficiență renală sau hepatică, pancreatită, reacții cutanate severe și neutropenie/agranulocitoză.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| | Frecvente | Mai puțin frecvente | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-----------|--|-------------|---|
| <u>Tulburări hematologice și limfatice</u> | | Scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de hematii, scăderea hemoglobinei, anemie hemolitică, scăderea numărului de trombocite | | Insuficiența măduvei osoase, neutropenie incluzând agranulocitoză, pancitopenie, eozinofilie Hemoconcentrație în contextul depleției de volum |
| <u>Tulburări ale sistemului imunitar</u> | | | | Reacții de tip anafilactic sau anafilactoid datorate ramiprilului sau reacție anafilactică datorată hidroclorotiazidei, creșterea anticorpilor antinucleari |
| <u>Tulburări endocrine</u> | | | | Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic |

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| | | | | (SIADH) |
| <u>Tulburări metabolice și de nutriție</u> | Diabet zaharat inadecvat controlat terapeutic, toleranță scăzută la glucoză, hiperglicemie, acid uric seric crescut, agravarea gutei, colesterol și/sau trigliceride serice crescute datorită hidroclorotiazidei | Anorexie, scăderea apetitului alimentar Hipopotasemie, sete datorită hidroclorotiazidei | Hiperpotasemie datorită ramiprilului | Hiponatremie Glicozurie, alcaloză metabolică, hipocloremie, hipomagneziemie, hipercalcemie, deshidratare datorită hidroclorotiazidei |
| <u>Tulburări psihice</u> | | Dispoziție depresivă, apatie, anxietate, nervozitate, neliniște, tulburări de somn, inclusiv somnolență | | Confuzie, neliniște, tulburări de atenție |
| <u>Tulburări ale sistemului nervos</u> | Cefalee, amețeli | Vertij, paretezii, tremor, tulburări de echilibru, senzație de arsură, disgeuzie, ageuzie | | Ischemie cerebrală, inclusiv accident vascular cerebral ischemic și accident vascular cerebral ischemic tranzitor, deteriorarea abilităților psihomotorii, parosmie |
| <u>Tulburări oculare</u> | | Tulburări vizuale, inclusiv vedere încețoșată, conjunctivită | | Xantopsie, secreție lacrimală scăzută datorită hidroclorotiazidei; efuziune coroidală, glaucom acut cu unghi închis datorită hidroclorotiazidei |
| <u>Tulburări acustice și vestibulare</u> | | Tinitus | | Tulburări de auz |
| <u>Tulburări cardiace</u> | | Ischemie miocardică, inclusiv angină pectorală, tahicardie, aritmie, palpitații, edem periferic | | Infarct miocardic |
| <u>Tulburări vasculare</u> | | Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sincopă, înroșirea feței | | Tromboză în contextul depleției severe de volum, stenoză vasculară, hipoperfuzie, fenomen Raynaud, vasculită |
| <u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u> | Tuse neproductivă iritativă, bronșită | Sinuzită, dispnee, congestie nazală | Sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct. 4.4) | Bronhospasm, inclusiv astm bronșic agravat Alveolită alergică, edem pulmonar necardiogen datorită hidroclorotiazidei |
| <u>Tulburări gastro-intestinale</u> | | Inflamație gastro-intestinală, tulburări digestive, disconfort abdominal, | Vărsături, stomatită aftoasă, glosită, diaree, durere | Pancreatită (foarte rar au fost raportate cazuri cu evoluție letală la inhibitorii ECA), creșterea enzimelor |

| | | | | |
|---|-------------------------|---|------------------------------------|---|
| | | dispepsie, gastrită, greață, constipație Gingivită datorită hidroclorotiazidei | abdominală superioară, gură uscată | pancreatice, edem angioneurotic la nivelul intestinului subțire Sialoadenită datorită hidroclorotiazidei |
| <u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u> | | Afectare renală, inclusiv insuficiență renală acută, diureză crescută, creșterea uricemiei, creșterea creatininemiei | | Agravarea proteinuriei preexistente Nefrită interstițială datorită hidroclorotiazidei |
| <u>Tulburări hepatobiliare</u> | | Hepatită colestatică sau citolitică (evoluția letală a fost foarte rară), creșterea enzimelor hepatice și/sau bilirubinei conjugate Colecistită litiatică datorată hidroclorotiazidei | | Insuficiență hepatică acută, icter colestatic, afectare hepatocelulară |
| <u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u> | | Edem angioneurotic: în cazuri excepționale, obstrucția căilor aeriene determinată de edem angioneurotic și care poate avea evoluție letală; dermatită psoriaziformă, hiperhidroză, erupții cutanate tranzitorii, în special maculo-papulare, prurit, alopecie | | Necroliză toxică epidermică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pemfigus, psoriazis agravat, dermatită exfoliativă, reacții de fotosensibilitate, onicoliză, exantem sau enantem pemfigoid sau lichenoid, urticarie Lupus eritematos sistemic datorită hidroclorotiazidei |
| <u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u> | | Mialgii | | Artralgie, spasme musculare Slăbiciune musculară, rigiditate musculo-scheletică, tetanie datorită hidroclorotiazidei |
| <u>Tulburări ale aparatului genital și sânului</u> | | Impotență erectilă tranzitorie | | Scăderea libidoului, ginecomastie |
| <u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u> | Fatigabilitate, astenie | Durere toracică, pirexie | | |
| <u>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând</u> | | | | Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) datorat hidroclorotiazidei |

| | | | | |
|----------------------------|--|--|--|--|
| <u>chisturi și polipi)</u> | | | | |
|----------------------------|--|--|--|--|

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cancer cutanat de tip non-melanom: pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune arterială marcată, șoc), bradicardie, dezechilibre electrolitice, insuficiență renală, aritmii cardiace, afectarea stării de conștiență, incluzând comă, convulsii, pareze și ileus paralytic. La pacienții predispuși (de exemplu cu hiperplazie de prostată), supradozajul cu hidroclorotiazidă poate determina retenție acută de urină.

Abordare terapeutică

Pacientul trebuie atent monitorizat și tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile sugerate includ în primul rând detoxifiere (lavaj gastric, administrare de adsorbante) și măsuri de refacere a stabilității hemodinamice, incluzând administrarea de agoniști alfa₁ adrenergici sau administrarea de angiotensină II (angiotensinamidă). Ramiprilatul, metabolitul activ al ramiprilului, este slab eliminat din circulația generală prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA și diuretice, ramipril și diuretice, codul ATC: C09BA05.

Mecanism de acțiune

Ramipril

Ramiprilatul, metabolitul activ al promedicamentului ramipril, inhibă enzima dipeptidilcarboxipeptidaza I (sinonime: enzima de conversie a angiotensinei, kininaza II). În plasmă și țesuturi, această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare activă numită angiotensină II, precum și degradarea substanței vasodilatatoare active numită bradikinină. Formarea scăzută a angiotensinei II și inhibarea degradării bradikininei determină vasodilatație.

Deoarece angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul reduce secreția de aldosteron. Răspunsul mediu la monoterapia cu inhibitor al ECA a fost mai scăzut la pacienții hipertensivi din rasa neagră (afro-caraibieni) (de obicei, populație hipertensivă hiporeninemică) comparativ cu pacienții care nu sunt din rasa neagră.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Ea inhibă reabsorbția de sodiu și clor la nivelul tubului distal. Excreția renală crescută a acestor ioni este însoțită de diureză crescută (datorită legării osmotice a

apei). Excreția magneziului și a potasiului este crescută, excreția acidului uric este scăzută. Mecanismele posibile ale activității antihipertensive a hidroclorotiazidei ar putea fi: echilibru modificat al sodiului, scăderea apei extracelulare și a volumului plasmatic, o modificare a rezistenței vasculare renale, precum și un răspuns scăzut la noradrenalină și angiotensină II.

Efecte farmacodinamice

Ramipril

Administrarea ramiprilului determină o scădere marcată a rezistenței arteriale periferice. În general, nu sunt modificări majore ale fluxului plasmatic renal și ale ratei filtrării glomerulare. Administrarea ramiprilului la pacienți cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism fără creșterea compensatorie a frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, debutul efectului antihipertensiv pentru o singură doză are loc la 1 până la 2 ore după administrarea pe cale orală. Efectul maxim după o singură doză este, de obicei, atins la 3 până la 6 ore după administrarea pe cale orală. Efectul antihipertensiv pentru o singură doză durează, de obicei, 24 de ore.

Efectul antihipertensiv maxim al tratamentului continuu cu ramipril apare, în general, după 3 până la 4 săptămâni. Este demonstrat că efectul antihipertensiv este susținut sub tratament pe termen lung cu durată de 2 ani.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu determină o creștere de rebound rapidă și excesivă a tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazidă

În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc la 2 ore și efectul maxim este la 4 ore, în timp ce acțiunea are o durată de 6 până la 12 ore.

Debutul efectului antihipertensiv are loc după 3 până la 4 zile și poate dura până la o săptămână după întreruperea tratamentului.

Efectul de scădere a tensiunii arteriale este însoțit de creșterea ușoară a fracției de filtrare, a rezistenței vasculare renale și a activității reninei plasmatice.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer cutanat de tip non-melanom: pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de ramipril și hidroclorotiazidă

În studiile clinice, asocierea a determinat o scădere mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu fiecare dintre componente administrată în monoterapie. Co-administrarea ramipril cu hidroclorotiazidă tinde să anuleze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, posibil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Asocierea dintre un inhibitor al ECA și un diuretic tiazidic are un efect sinergic și, de asemenea, micșorează riscul de hipotasemie determinat de diuretic în monoterapie.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică și metabolizare

Ramipril

Absorbție

După administrare pe cale orală, ramiprilul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal; concentrația plasmatică maximă a ramiprilului este atinsă în decurs de o oră. În funcție de cantitatea eliminată prin urină, mărimea absorbției este de cel puțin 56% și nu este semnificativ influențată de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea metabolitului activ, ramiprilat, după administrarea orală a 2,5 mg și 5 mg ramipril este de 45%.

Concentrația plasmatică maximă a ramiprilatului, singurul metabolit activ al ramiprilului, este atinsă la 2-4 ore după administrarea ramiprilului. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a ramiprilatului după administrare în doză unică zilnică de doze uzuale de ramipril este atinsă aproximativ în a patra zi de tratament.

Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatică este de aproximativ 73% pentru ramipril și de aproximativ 56% pentru ramiprilat.

Metabolizare

Ramiprilul este aproximativ complet metabolizat în ramiprilat și în esterul diketopiperazinic, acidul diketopiperazinic și metaboliții glucuronoconjugați ai ramiprilului și ramiprilatului.

Eliminare

Eliminarea metaboliților este în principal renală. Concentrația plasmatică a ramiprilatului descrește într-o manieră polifazică. Datorită legării sale saturabile, puternice la nivelul ECA și disocierii lente de enzimă, ramiprilatul are o fază de eliminare terminală prelungită la concentrații plasmatică foarte mici. După administrarea repetată de doze zilnice unice de ramipril, timpul efectiv de înjumătățire a concentrațiilor de ramiprilat a fost de 13-17 ore pentru dozele de 5-10 mg și mai mare pentru dozele mai mici, de 1,25-2,5 mg. Această diferență este legată de capacitatea saturabilă a enzimei de a lega ramiprilatul. O doză unică de ramipril administrată pe cale orală determină o concentrație

nedetectabilă a ramiprilului și a metabolitului său în laptele uman matern. Cu toate acestea, efectul dozelor repetate nu este cunoscut.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Eliminarea renală a ramiprilatului este scăzută la pacienții cu funcție renală deteriorată și clearance-ul renal al ramiprilatului este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceasta determină concentrații plasmatiche crescute de ramiprilat, care scad mult mai lent decât la subiecții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu funcție hepatică deteriorată, metabolizarea ramiprilului în ramiprilat a fost întârziată datorită activității scăzute a esterazelor hepatice și concentrațiile plasmatiche de ramipril la acești pacienți au fost crescute. Cu toate acestea, la acești pacienți, concentrațiile plasmatiche maxime de ramiprilat nu sunt diferite de cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

După administrare pe cale orală, aproximativ 70% din hidroclorotiazidă este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă a hidroclorotiazidei este atinsă în decurs de 1,5 până la 5 ore.

Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatiche este de aproximativ 40% pentru hidroclorotiazidă.

Metabolizare

Hidroclorotiazida este metabolizată într-o proporție neglijabilă la nivel hepatic.

Eliminare

Hidroclorotiazida este aproape complet (> 95%) eliminată prin rinichi sub formă neschimbată; 50 până la 70% dintr-o doză unică administrată pe cale orală este eliminată în decurs de 24 de ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 5 până la 6 ore.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Eliminarea renală a hidroclorotiazidei este scăzută la pacienții cu funcție renală deteriorată și clearance-ul renal al hidroclorotiazidei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceasta determină concentrații plasmatiche crescute de hidroclorotiazidă, care scad mult mai lent decât la subiecții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu ciroză hepatică, farmacocinetica hidroclorotiazidei nu a fost semnificativ modificată. Farmacocinetica hidroclorotiazidei nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență cardiacă.

Ramipril și hidroclorotiazidă

Administrarea concomitentă de ramipril și hidroclorotiazidă nu influențează biodisponibilitatea lor. Această asociere medicamentoasă poate fi considerată ca fiind bioechivalentă cu medicamentele conținând componentele individual.

5.3 Date preclinice de siguranță

Asocierea ramipril și hidroclorotiazidă nu a determinat toxicitate acută la șobolan și șoarece până la 10000 mg/kg. Studiile efectuate la șobolan și maimuță cu administrarea de doze repetate au arătat numai tulburări ale echilibrului electrolitic.

Nu au fost efectuate studii cu această asociere privind mutagenitatea și carcinogenitatea, deoarece studiile efectuate cu fiecare componentă individual nu au arătat niciun risc.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan și iepure au arătat că această asociere este întrucâtva mai toxică decât fiecare dintre componente în parte, dar niciunul dintre studii nu a arătat un efect teratogen al acestei asocieri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb pregelatinizat
Stearilfumarat de sodiu
Hidrogenocarbonat de sodiu
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al cu 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 și 100 de comprimate
Flacon din PP cu deshidratant și capac din PE cu 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 și 100 de comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinopoleous Str., 3011 Limassol,
Cipru

8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

[RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 2,5 mg/12,5 mg, comprimate]
2262/2009/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18

[RAMIPRIL HCT MEDOCHEMIE 5 mg/25 mg, comprimate]
2263/2009/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Noiembrie 2007
Reînnoire autorizației – Decembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023