

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prilinda® plus, 2,5 mg/12,5 mg, tablete

Prilinda® plus, 5 mg/25 mg, tablete

INN: ramipril/hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 64,5 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

Prilinda plus, 5 mg/25 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlortiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 129 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

Neobložene, ravne tablete, oblika kapsule, bele do skoro bele boje, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i oznakom 12,5. Dimenzije tablete su 4,0 x 8,0 mm.

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

Prilinda plus, 5 mg/25 mg, tablete

Neobložene, ravne tablete, oblika kapsule, bele do skoro bele boje, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani i bočno, i oznakom 25. Dimenzije tablete su 5,0 x 10,0 mm.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hipertenzije.

Lek je indikovano kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom ramiprila ili hidrohlortiazida (videti odeljke 4.2 i 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Lek se može uzimati nezavisno od obroka, jer hrana ne utiče na bioraspoloživost leka (videti odeljak 5.2).

Tabletu treba progutati sa dosta tečnosti. Tableta se ne sme žvakati ili lomiti.

Odrasli

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

Terapiju fiksnom kombinacijom ramiprila i hidrohloriazida treba započeti najmanjom dostupnom dozom. Ako je potrebno, doza se može progresivno povećati da bi se dostigla ciljna vrednost krvnog pritiska; maksimalna dozvoljena doza je 10 mg ramiprila i 25 mg hidrohloriazida dnevno.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti koji su na terapiji diureticima

Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su na terapiji diureticima, jer se može javiti hipotenzija nakon započinjanja terapije istovremenom primenom ramiprila i hidrohloriazida. Preporučuje se razmatranje smanjenja doze diuretika ili prekid terapije drugim diuretikom.

Ukoliko prekid terapije nije moguć, preporučuje se započinjanje terapije najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) kao pojedinačnom komponentom, kao i da naredna promena doze ne prelazi 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohloriazida.

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom na to da je primena hidrohloriazida kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), lek Prilinda plus ne sme se primenjivati kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.3).

Kod ostalih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može se zahtevati smanjenje doze. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 30 i 60 mL/min terapija fiksnom kombinacijom ramiprila i hidrohloriazida može se primeniti ali samo primenom najmanje doze i nakon monoterapije ramiprilom. Maksimalna dozvoljena doza je 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohloriazida dnevno.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, terapija kombinacijom ramiprila i hidrohloriazida mora se započeti pod strogim medicinskim nadzorom, pri čemu je maksimalna dnevna doza 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohloriazida.

Lek Prilinda plus je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

Početna doza treba da bude manja i naknadna titracija doze postepenija zbog veće verovatnoće za pojavu neželjenih dejstava, posebno kod veoma starih i iscrpljenih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljnih podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu primenu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi ACE inhibitor (inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima), hidrohlortiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Angioedem u anamnezi (nasledni, idiopatski ili angioedem izazvan prethodnom terapijom ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II - AIIRA).
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Ekstrakorporalna terapija pri kojoj dolazi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5).
- Izražena bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Dojenje (videti odeljak 4.6).
- Pacijenti sa teškim oštećenjima funkcije bubrega sa klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min, kod pacijenata koji se ne podvrgavaju dijalizi (videti odeljak 4.2).
- Klinički značajan poremećaj elektrolita koji se može pogoršati nakon terapije lekom Prilinda plus (videti odeljak 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Hepatična encefalopatija.
- Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebne populacije pacijenata

- *Trudnoća:* Terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril ili blokatorima receptora angiotenzina II (AIIRA) ne treba započinjati tokom trudnoće. Žene koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu antihipertenzivnu terapiju, koja ima ustanovljen bezbednosni profil za primenu u trudnoći osim u slučajevima u kojima se kontinuirana terapija ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora smatra neophodnom. Kada se trudnoća ustanovi, terapiju ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora treba odmah prekinuti i, ukoliko je potrebno, započeti drugu odgovarajuću terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

- *Pacijenti sa posebnim rizikom za razvoj hipotenzije*

Pacijenti sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom

Kod pacijenata sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom, postoji rizik od izraženog akutnog pada krvnog pritiska i poremećaja funkcije bubrega kao posledica inhibicije angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), naročito kada su ACE inhibitor ili istovremeno uzet diuretik primenjeni prvi put ili pri prvom povećanju doze. Može se očekivati značajna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema i u skladu sa tim neophodno je osigurati medicinski nadzor koji uključuje intenzivno praćenje vrednosti krvnog pritiska na primer kod:

- pacijenata sa teškom hipertenzijom,
- pacijenata sa dekompenzovanom kongestivnom srčanom insuficijencijom,
- pacijenata sa hemodinamski značajnom opstrukcijom protoka kroz levu komoru (npr. stenoza aortnog ili mitralnog zaliska),
- pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije kod kojih je drugi bubreg funkcionalan,
- pacijenata kod kojih postoji ili se može pojaviti gubitak tečnosti i/ili soli (uključujući i pacijente koji su na terapiji diureticima),
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitesom,
- pacijenata koji će biti podvrgnuti većoj hirurškoj intervenciji ili tokom anestezije agensima koji izazivaju hipotenziju.

Generalno, preporučuje se korigovanje dehidracije, hipovolemije ili gubitka soli pre započinjanja terapije (međutim, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, potrebno je posebno proceniti korist korektivne mere u odnosu na mogući rizik od opterećenja volumenom).

- *Pacijenti sa rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije*
Početna faza terapije zahteva poseban medicinski nadzor.

- *Primarni hiperaldosteronizam*

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

- *Stariji pacijenti*

Videti odeljak 4.2.

- *Pacijenti sa oboljenjem jetre*

Poremećaji ravnoteže elektrolita zbog terapije diureticima, uključujući i hidrohlortiazid, mogu prouzrokovati hepatičnu encefalopatiju kod pacijenata sa oboljenjem jetre.

Hirurške intervencije

Preporučuje se da se terapija inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, kao što je ramipril, obustavi kada je to moguće jedan dan pre hirurške intervencije.

Praćenje funkcije bubrega

Potrebno je procenjivati funkciju bubrega pre i tokom terapije i prilagođavanja doze, posebno u prvim nedeljama terapije. Posebno je potrebno pažljivo praćenje pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nakon transplantacije bubrega ili kod pacijenata sa renovaskularnom bolešću uključujući pacijente sa hemodinamski značajnom unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Poremećaj ravnoteže elektrolita

Kao i kod svakog pacijenta na terapiji diureticima, potrebno je periodično sprovoditi kontrolu koncentracije elektrolita u serumu u određenim vremenskim intervalima. Tiazidi, uključujući i hidrohlortiazid, mogu izazvati poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremijska alkalozu). Iako se hipokalemija može razviti primenom tiazidnih diuretika, istovremena terapija ramiprilom može smanjiti hipokalemiju izazvanu primenom diuretika. Rizik za nastanak hipokalemije je najveći kod pacijenata sa cirozom jetre, kod pacijenata sa ubrzanom diurezom, kod pacijenata koji ne primaju adekvatnu nadoknadu elektrolita, kao i kod pacijenata na istovremenoj terapiji kortikosteroidima ili ACTH (videti odeljak 4.5.) Prva merenja koncentracije kalijuma u plazmi treba sprovesti tokom prve nedelje nakon započinjanja terapije. Ukoliko se utvrdi mala koncentracija kalijuma u plazmi, potrebna je korekcija. Može se javiti i diluciona hiponatremija. Smanjenje koncentracije natrijuma može biti asimptomatsko u početku, tako da se redovne kontrole smatraju neophodnim. Analize treba sprovoditi češće kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa cirozom jetre. Tiazidi dokazano povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može dovesti do hipomagnezije.

Praćenje elektrolita: Hiperkalemija

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

Praćenje elektrolita: Hiponatremija

Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone*, SIADH) i prateća hiponatremija zabeleženi su kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji ramiprilom. Preporučuje se redovno praćenje koncentracije natrijuma u serumu kod starijih pacijenata kao i kod drugih pacijenata kod kojih postoji rizik od hiponatremije.

Hepatična encefalopatija

Poremećaj elektrolita uzrokovan terapijom diureticima, uključujući i uzimanje hidrohlortiazida, može dovesti do hepatične encefalopatije kod pacijenata sa oboljenjem jetre. U slučaju hepatične encefalopatije, potrebno je odmah prekinuti terapiju.

Hiperkalcemija

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

Angioedem

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući ramipril, prijavljeni su slučajevi angioedema (videti odeljak 4.8). Ovaj rizik može od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez teškoća pri disanju) može biti povećan kod pacijenata koji su istovremeno uzimali lekove, kao što su mTOR (rapaminsko mesto vezivanja kod sisara (engl. *mammalian target of rapamycin*)) inhibitori (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin, ili inhibitori neprilizina (NEP inhibitori) kao što je racekadotril. Istovremena primena ramiprila sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovna zbog povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Ukoliko se u toku terapije pojavi angioedem, primena leka Prilinda plus se mora odmah obustaviti. Hitna terapija se mora brzo sprovesti. Pacijent mora biti pod lekarskim nadzorom najmanje 12 do 24 sata, a otpušta se iz bolnice tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem je zabeležen kod pacijenta koji su bili na terapiji ACE inhibitorima uključujući i lek Prilinda plus (videti odeljak 4.8). Kod ovih pacijenata je prisutan abdominalni bol (sa ili bez mučnine ili povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema povlače se nakon obustave terapije ACE inhibitora.

Anafilaktičke reakcije tokom terapije desenzitizacije

Verovatnoća razvoja kao i težina anafilaktičnih i anafilaktoidnih reakcija na ubod insekta i na druge alergene povećana je kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Treba razmotriti privremeni prekid terapije pre desenzitizacije.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidrohlortiazida prijavljeni su vrlo retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS). Plućni edem obično se razvija unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primene hidrohlortiazida. Na početku, simptomi uključuju dispneju, povećanu telesnu temperaturu, pogoršanje funkcije pluća i hipotenziju. Ukoliko se sumnja na ARDS, treba obustaviti primenu leka Prilinda plus i započeti odgovarajuću terapiju. Hidrohlortiazid se ne sme propisivati pacijentima koji su ranije imali ARDS nakon primene hidrohlortiazida.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza se retko javljaju, a takođe je prijavljena i supresija koštane srži. Preporučuje se praćenje broja belih krvnih ćelija kako bi se detektovala moguća leukopenija. Češće praćenje se preporučuje u početnoj fazi terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i istovremeno prisutnom bolešću vezivnog tkiva (npr. eritemski lupus ili skleroderma) kao i kod svih pacijenata lečenih lekovima koji mogu prouzrokovati promenu krvne slike (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Efuzija horoidee, akutna miopija i glaukom zatvorenog ugla

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

Etničke razlike

Angioedem izazvan primenom ACE inhibitora češće se javlja kod pacijenata crne rase nego kod pripadnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, tako i ramipril može biti manje efikasan u snižavanju krvog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika drugih rasa, verovatno zbog veće prevalencije hipertenzije sa malom koncentracijom renina u populaciji hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Sportisti

Hidrohlortiazid može pokazati pozitivan rezultat na anti-doping testu.

Metabolički i endokrini efekti

Terapija tiazidima može dovesti do pomećaja tolerancije na glukozu. Kod pacijenata sa dijabetesom potrebno je prilagoditi dozu insulina ili oralnih hipoglikemika. Latentni dijabetes melitus se može manifestovati tokom terapije tiazidima.

Tokom terapije tiazidnim diureticima može doći do povećanja vrednosti holesterola i triglicerida.

Kod nekih pacijenata koji su na terapiji tiazidima može se javiti hiperurikemija ili se može ubrzati razvoj klinički evidentnog gihta.

Kašalj

Prilikom primene ACE inhibitora zabeležena je pojava kašlja. Karakterističan je neproduktivni, uporan kašalj, koji nestaje tek nakon prekida terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

Ostalo

Reakcije preosetljivosti se mogu javiti kod pacijenata sa ili bez alergije i bronhijalne astme u anamnezi.

Prijavljena je mogućnost egzacerbacije ili aktivacije sistemskog eritemskog lupusa.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik za pojavu hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom upotrebom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se stoga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

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

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

Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC. Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

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

Lek Prilinda plus sadrži natrijum. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomoću kombinovane upotrebe ACE inhibitora, blokatora angiotenzina II receptora ili aliskirena udružena sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa upotrebom bilo kog pojedinačnog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Kontraindikovane kombinacije

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa kombinacijom valsartan/sakubitril je kontraindikovana s obzirom na to da dovodi do povećanja rizika od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapija ramiprilom ne sme se započeti dok ne prođe 36 sati od uzimanja poslednje doze kombinacije valsartan/sakubitril. Primena kombinacije valsartan/sakubitril ne sme se započeti pre isteka 36 sati od uzimanja poslednje doze leka Prilinda plus.

Ekstrakorporalna terapija kod koje krv dolazi u kontakt sa negativno naelektrisanim površinama, kao što je dijaliza ili hemofiltracija pomoću visoko propustljivih membrana (npr. poliakronitrilnih membrana) i afereze lipoproteina niske gustine dekstran sulfatom, zbog povećanog rizika od pojave teških anafilaktičkih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, treba razmotriti upotrebu drugih tipova membrana za dijalizu ili drugu klasu antihipertenzivnih lekova.

Mere opreza pri upotrebi

Kalijumove soli, heparin, diuretici koji štede kalijum i druge aktivne supstance koje povećavaju koncentraciju kalijuma u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim (sam ili u kombinacijama sa sulfametoksazolom), takrolimus, ciklosporin): može se javiti hiperkalemija pa je stoga potrebno pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

Antihipertenzivni lekovi (diuretici) i ostale supstance koje mogu smanjiti krvni pritisak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin,

tamsulosin, terazosin): može se očekivati povećani rizik od hipotenzije (videti odeljak 4.2 za diuretike).

Vazopresorni simpatomimetici i druge supstance (epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni efekat ramiprila: Preporučuje se često merenje i kontrola krvnog pritiska. Takođe, efekat vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidrohloriazidom.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostali lekovi koji mogu dovesti do promena u krvnoj slici: povećava se verovatnoća ispoljavanja hematoloških reakcija (videti odeljak 4.4).

Soli litijuma: ekskrecija litijuma se može smanjiti primenom ACE inhibitora i zbog toga može biti povećana toksičnost litijuma. Koncentracija litijuma u serumu se mora kontrolisati. Istovremena upotreba tiazidnih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litijuma i pojačati već povećan rizik od ispoljavanja toksičnosti litijuma uzrokovan primenom ACE inhibitora. Zbog toga se ne preporučuje istovremena upotreba kombinacije ramiprila i hidrohloriazida sa litijumom.

Antidijabetici uključujući insulin: može doći do hipoglikemijske reakcije. Hidrohloriazid može smanjiti dejstvo antidijabetika. Zbog toga se preporučuje česta kontrola koncentracije glukoze u krvi tokom inicijalne faze istovremene primene.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i acetilsalicilna kiselina: može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog dejstva leka Prilinda plus. Takođe, istovremena terapija ACE inhibitorima i nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) može povećati rizik od daljeg pogoršanja funkcije bubrega i povećane koncentracije kalijuma u serumu, kalemije.

Oralni antikoagulansi: Istovremena upotreba hidrohloriazida može smanjiti antikoagulantni efekat.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine sladića, laksativi (u slučaju produžene upotrebe), i drugi lekovi koji povećavaju izlučivanje kalijuma ili smanjuju koncentraciju kalijuma u plazmi: povećavaju rizik od nastanka hipokalemije.

Preparati digitalisa, aktivne supstance za koje je potvrđeno da utiču na produžavajuće QT intervala i antiaritmici: moguća je pojačana proaritmijaska toksičnost ili smanjen antiaritmijaski efekat u slučaju poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezija).

Metildopa: moguća hemoliza.

Holestiramin ili drugi enteralno primenjeni jonski izmenjivači: smanjena resorpcija hidrohloriazida. Diuretike, derivate sulfonamida, treba uzimati najmanje jedan sat pre ili 4 do 6 sati nakon primene ovih lekova.

Mišićni relaksansi tipa kurare: moguće je pojačano i produženo dejstvo mišićnih relaksanasa.

Kalcijumove soli i lekovi koje povećavaju koncentraciju kalcijuma u plazmi: može se očekivati povećana koncentracija kalcijuma u plazmi u slučaju istovremene primene sa hidrohloriazidom. Neophodno je pažljivo praćenje koncentracije kalcijuma u serumu.

Karbamazepin: upotrebom karbamazepina povećava se rizik od nastanka hiponatremije zbog aditivnog dejstva sa hidrohloriazidom.

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

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

Hinin: hidrohlorotiazid smanjuje ekskreciju hinina.

Heparin: moguće je povećanje koncentracije kalijuma u serumu.

mTOR inhibitori ili vildagliptin: povećan rizik od pojave angioedema je moguć kod pacijenata koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitore (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptin. Oprez je posebno potreban prilikom započinjanja terapije (videti odeljak 4.4).

Neprilizin (NEP) inhibitori: povećan rizik od pojave angioedema prijavljen je kod istovremene upotrebe ACE inhibitora i NEP inhibitora kao što je racekadotril (videti odeljak 4.4).

Sakubitril/valsartan: istovremena upotreba ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana i povećava rizik od pojave angioedema.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Terapija ovim lekom se ne preporučuje u prvom trimestru trudnoće (videti odeljak 4.4) i kontraindikovana je u drugom i trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 4.3).

Epidemiološki podaci o riziku od teratogenog dejstva kod primene ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu relevantni za donošenje zaključaka. Međutim, ne može se isključiti izvesno malo povećanje rizika. Ukoliko se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba savetovati da pređu na alternativnu antihipertenzivnu terapiju sa dobro poznatim bezbednosnim profilom u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima i, ukoliko je neophodno, započeti drugu odgovarajuću terapiju. Poznato je da izlaganje terapiji ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) tokom drugog i trećeg trimestra uzrokuje fetotoksičnost kod ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (slabost bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko je izloženost ACE inhibitorima nastupila od drugog trimestra trudnoće nadalje preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lobanje. Novorođenčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba posebno pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlorotiazid može, u slučaju dugotrajnog izlaganja tokom trećeg trimestra trudnoće, prouzrokovati feto-placentalnu ishemiju i povećati rizik od zaostatka u rastu. Prijavljeni su i retki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi u slučaju izlaganja leku pre termina porođaja. Hidrohlorotiazid može dovesti do smanjenja volumena plazme i smanjenja uteroplacentarnog protoka krvi.

Dojenje

Lek Prilinda plus je kontraindikovan tokom dojenja.

Ukoliko dojilja uzima terapijske doze ramiprila i hidrohlorotiazida, oni se izlučuju u majčino mleko u koncentracijama koje će verovatno imati uticaj na odojče. Ne postoji dovoljno podataka u vezi sa upotrebom ramiprila tokom dojenja pa se preporučuje prelazak na drugu terapijsku opciju sa dobro utvrđenim bezbednosnim profilom, pogotovo ukoliko je reč o novorođenčetu ili prevremeno rođenom detetu. Hidrohlorotiazid se izlučuje u majčino mleko. Primena tiazida tokom dojenja može dovesti do smanjenja ili čak prestanka izlučivanja mleka. Kod majki koje doje se može javiti preosetljivost na aktivne supstance, derivate sulfonamida, hipokalemija i nuklearni ikterus. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija odojčeta na obe aktivne supstance, treba doneti odluku o prekidu dojenja ili prekidu terapije, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pojedina neželjena dejstva (npr. simptomi smanjenja krvnog pritiska kao što je vrtoglavica) mogu oslabiti sposobnost koncentracije i brzine reagovanja pacijenta i zbog toga mogu predstavljati rizik u situacijama u kojima su ove sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama). Pomenuti simptomi se naročito mogu javiti na početku terapije, ili pri prelasku sa terapije drugim lekovima na lek Prilinda plus. Ne preporučuje se upravljanje vozilima niti rukovanje mašinama nekoliko sati nakon primene prve doze ili nakon povećanja doza.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava leka

Učestalost neželjenih dejstava je definisana sledećom konvencijom: veoma česta $\geq 1/10$; česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; veoma retka $< 1/10000$, nepoznata učestalost (iz raspoloživih podataka ne može se utvrditi frekvenca). U okviru svake grupe, prikazana su neželjena dejstva po opadajućoj ozbiljnosti.

	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Veoma retko</i>	<i>Nepoznata učestalost</i>
<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>				Nemelanomski karcinom kože* (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom) *Nemelanomski karcinom kože: na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, primećena je kumulativna dozno-zavisna povezanost između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) (videti odeljke 4.4 i 5.1).
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		Smanjen broj belih krvnih ćelija, smanjen broj crvenih krvnih ćelija, smanjena koncentracija hemoglobina, hemolitička anemija, smanjen broj trombocita		Depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija u kontekstu gubitka tečnosti
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				Anafilaktičke ili anafilotoidne reakcije uzrokovane ramiprilom ili hidrohloriazidom, povećanje antinuklearnih antitela

<i>Endokrini poremećaji</i>				Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Poremećaj u kontroli dijabetesa, smanjena tolerancija na glukozu, povećanje koncentracije glukoze u krvi, povećanje koncentracije mokraćne kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećane vrednosti holesterola i/ili triglicerida uzrokovane primenom hidrohloriazida	Anoreksija, smanjenje apetita, smanjenje koncentracije kalijuma u krvi, žeđ uzrokovana primenom hidrohloriazida	Povećana koncentracija kalijuma u krvi uzrokovana primenom ramiprila	Smanjena koncentracija natrijuma u krvi, glukozurija, metabolička alkalozia, hipohloremija, hipomagnezija, hiperkalcemija, dehidratacija uzrokovana primenom hidrohloriazida
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaj spavanja uključujući i somnolenciju		Stanje konfuzije, psihomotorni nemir, poremećaj pažnje
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, vrtoglavica	Vertigo, parestezije, tremor, poremećaj ravnoteže, osećaj peckanja, disgeuzija, ageuzija		Cerebralna ishemija uključujući ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak, oštećenje psihomotornih sposobnosti, parosmija
<i>Poremećaji oka</i>		Poremećaj vida uključujući zamućen vid, konjunktivitis		Ksantopsija, smanjenje lakrimacije uzrokovano primenom hidrohloriazida, horoidalna efuzija, akutni sekundarni glaukom zatvorenog ugla i/ili akutna miopija uzrokovana primenom hidrohloriazida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		Tinitus		Oštećenje sluha
<i>Kardiološki poremećaji</i>		Ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris, tahikardiju, aritmije, palpitacije, periferni edem		Infarkt miokarda
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Hipotenzija, smanjen ortostatski krvni pritisak, sinkopa, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine		Tromboza kao posledica značajnog smanjenja tečnosti, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, Raynaud-ov fenomen, vaskulitis
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Neproductivni nadražajni kašalj, bronhitis	Sinuzitis, dispneja, nazalna kongestija	Sindrom akutnog respiratornog distresa	Bronhospazam uključujući i pogoršanje astme, alergijski Alveolitis, nekardiogeni

			(ARDS) (videti odjeljak 4.4)	pulmonalni edem uzrokovan primenom hidrohlortiazida
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Zapaljenje gastrointestinalnog trakta, poremećaj varenja, nelagodnost u abdomenu, dispepsija, gastritis, mučnina, konstipacija gingivitis uzrokovan primenom hidrohlortiazida	Povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, dijareja, bol u gornjem delu abdomena, suva usta	Pankreatitis (izuzetno retko prijavljeni su i smrtni ishodi povezani sa upotrebom ACE inhibitora), povećanje koncentracije enzima pankreasna, angioedem tankog creva Sijaloadenitis uzrokovan primenom hidrohlortiazida
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		Holestatski ili citolitički hepatitis (izuzetno retko sa smrtnim ishodom), povećanja vrednosti enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina, Kalkulozni holecistitis uzrokovan primenom hidrohlortiazida		Akutna insuficijencija jetre, holestatska žutica, hepatocelularno oštećenje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Angioedem: izuzetno retko, opstrukcija disajnih puteva uzrokovana angioedemom može dovesti do smrtnog ishoda; psorijazni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebno makulopapularni, pruritus, alopecija		Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens- Johnson</i> -ov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, pogoršanje psorijaze, ekfolijativni dermatitis, reakcije fotosenzitivnosti, oniholiza, pemfigoid ili liheniformni egzantem ili enantem, urtikarija Sistemijski eritemski lupus uzrokovan primenom hidrohlortiazida
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Mijalgija		Artralgija, spazam mišića, slabost mišića Mišićno-skeletna ukočenost, tetanija uzrokovana primenom hidrohlortiazida
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Oslabljena funkcija bubrega uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, pojačano izlučivanje urina, povećana koncentracija uree i kreatinina u krvi		Pogoršanje postojeće proteinurije Intesticijalni nefritis uzrokovan primenom hidrohlortiazida
<i>Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki</i>		Prolazna erektilna impotencija		Smanjen libido, ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor, astenija	Bol u grudima, pireksija		
--	-----------------	--------------------------	--	--

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati preteranu perifernu vazodilataciju (sa izraženom hipotenzijom i šokom), bradikardiju, poremećaje ravnoteže elektrolita, insuficijenciju bubrega, aritmiju, poremećaj svesti uključujući i komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus.

Kod predisponiranih pacijenata (npr. hiperplazija prostate) predoziranje hidrohlortiazidom može dovesti do akutne urinarne retencije.

Postupak kod predoziranja

Pacijente treba pažljivo pratiti i primeniti simptomatsku i potpurnu terapiju. Preporučene mere uključuju detoksikaciju (gastroičnu lavažu, primenu adsorbenata) i mere za ponovno uspostavljanje hemodinamske stabilnosti, uključujući i primenu alfa 1 adrenergičnih agonista ili primenu angiotenzina II (angiotenzinamid). Aktivni metabolit ramiprila, ramiprilat, se iz cirkulacije slabo uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, ACE inhibitori i diuretici
ATC šifra: C09BA05

Mehanizam dejstva

Ramipril

Ramiprilat, aktivni metabolit proleka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin-konvertujući enzim (ACE); kininaza II). U plazmi i tkivu ovaj enzim katalizuje konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina dovode do vazodilatacije.

S obzirom na to da angiotenzin II takođe stimuliše oslobađanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje izlučivanja aldosterona. Uobičajeni odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima je slabije izražen kod hipertenzivnih pacijenata crne rase (Afro-Karipskog porekla) – populacija hipertenzivnih pacijenata koja uobičajeno ima malu koncentraciju renina u odnosu na pacijente drugih etničkih grupa.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Oni inhibiraju reapsorpciju natrijuma i hlorida u distalnim tubulima. Povećano izlučivanje ovih jona je udruženo sa povećanim izlučivanjem urina (zbog osmotskog vezivanja vode). Povećano je i izlučivanje kalijuma i magnezijuma, dok je izlučivanje mokraćne kiseline smanjeno. Mogući mehanizmi antihipertenzivnog dejstva hidrohlortiazida su promene ravnoteže natrijuma, smanjenje ekstracelularnog volumena vode i volumena plazme, promene renalnog vaskularnog otpora i smanjen odgovor na noradrenalin i angiotenzin II.

Farmakodinamski efekti

Ramipril

Primena ramiprila izaziva značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Uopšteno, ne postoje velike promene u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primena ramiprila kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzatornog povećanja brzine srčanih otkucaja.

Kod većine pacijenata antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze je vidljivo za jedan do dva sata nakon uzimanja leka. Maksimalni efekat pojedinačno uzete doze se javlja 3 do 6 sati nakon oralnog uzimanja leka. Antihipertenzivno dejstvo obično traje 24 sata.

Maksimalni antihipertenzivni efekat je obično vidljiv posle 3 do 4 nedelje. Pokazano je da se antihipertenzivno dejstvo održava tokom dugotrajne dvogodišnje terapije.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne dovodi do brzog i prekomernog povećanja krvnog pritiska.

Hidrohlortiazid

Uzimanjem hidrohlortiazida, početak diuretskog delovanja nastupa nakon dva sata, dok se maksimalno dejstvo postiže nakon 4 sata i traje u proseku od 6 do 12 sati.

Antihipertenzivni efekat se vidi nakon 3 do 4 dana i može trajati do nedelju dana nakon prekida terapije ovim lekom.

Efekat na smanjenje krvnog pritiska je povezan sa blagim povećanjem filtracione frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

Klinička efikasnost i bezbednost primene

Istovremena primena ramiprila i hidrohlortiazida

U kliničkim studijama, ova kombinacija je dovela do većeg smanjenja krvnog pritiska nego pri primeni svake od aktivnih supstanci samostalno. Blokadom renin-angiotenzin-aldosteron sistema, istovremena primena ramiprila i hidrohlortiazida ima obrnuti efekat na gubitak kalijuma izazvan ovim diureticima. Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom ima sinergistički efekat i istovremeno smanjuje rizik od hipokalemije koju može izazvati sama upotreba diuretika.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

U dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorima angiotenzin II receptora.

ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata koji u anamnezi imaju kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili sa dijabetesom tipa 2 koji su praćeni dokazanim oštećenjem ciljnih organa. Studija VA NEPHRON-D je sprovedena kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan pozitivan efekat u poređenju sa monoterapijom, na razvoj oštećenja funkcije bubrega i/ili kardiovaskularne smrtnosti ali je uočen povećan rizik za pojavu hipokalemije, akutne bubrežne insuficijencije i/ili hipotenzije u odnosu na monoterapiju. S obzirom na to da su njihova farmakodinamska svojstva slična ti rezultati su takođe primenljivi i za druge ACE inhibitore i ARB, s obzirom na sličnosti njihovih farmakodinamičkih svojstava. ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. Upravo zbog ovoga ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE studija (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) sprovedena je kako bi se procenila korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, sa ili bez kardiovaskularnih poremećaja. Ova studija je bila privremeno prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih dejstava. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su češći u grupi koja je uzimala aliskiren nego u placebo grupi. Ista neželjena dejstva i neka ozbiljna neželjena dejstva (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) prijavljena su češće u aliskiren grupi nego u placebo grupi.

Nemelanomski karcinom kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida (≥ 50000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida (~ 25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~ 100000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Ramipril

Resorpcija

Ramipril se posle oralne primene brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, maksimalna koncentracija leka u plazmi ramipril dostiže za jedan sat. Na osnovu analiza urina utvrđeno je da obim resorpcije iznosi najmanje 56% i da na njega ne utiče značajno prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata posle oralne primene 2,5 mg i 5 mg ramiprila je 45%.

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

Distribucija

Vezivanje ramiprila za proteine u serumu iznosi oko 73%, a za ramiprilat oko 56%.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Izlučivanje metabolita se odvija prvenstveno preko bubrega. Koncentracije ramiprilata u plazmi smanjuju se polifazno. Zbog snažnog saturirajućeg vezivanja za ACE inhibitore enzima, kao i spore

disocijacije, ramiprilat pokazuje produženu terminalnu fazu eliminacije pri veoma malim koncentracijama u plazmi.

Nakon višestruke primene ramiprila jednom dnevno efektivno poluvreme eliminacije ramiprilata iznosilo je 13-17 sati pri dozi 5-10 mg ramiprila i značajno duže pri uzimanju manjih doza od 1,25 do 2,5 mg ramiprila. Ova razlika je u vezi sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat. Primena jednokratne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti u majčinom mleku. Ipak, efekat višestrukih doza nije poznat.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2)

Izlučivanje ramiprilata je smanjeno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, a klirens ramiprilata je proporcionalan klirensu kreatinina. Ovo dovodi do povećane koncentracije ramiprilata u plazmi. Samim tim je i smanjenje ovih koncentracija sporije, nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2)

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je odložen zbog smanjene aktivnosti esteraza-enzima jetre pa su koncentracije ramiprila u plazmi kod tih pacijenata povećane. Međutim, maksimalne koncentracije ramiprilata kod ovih pacijenata se ne razlikuju od onih koje se javljaju kod pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre.

Hidrohlortiazid

Resorpcija

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

Distribucija

Vezivanje hidrohlortiazida za proteine plazme je 40%.

Biotransformacija

Hidrohlortiazid se zanemarljivo malo metaboliše pri prolazu kroz jetru.

Eliminacija

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2)

Izlučivanje hidrohlortiazida je smanjeno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Renalni klirens hidrohlortiazida proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. Ovo dovodi do povećanja koncentracije hidrohlortiazida u plazmi, koja se smanjuje sporije nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2)

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

Ramipril i hidrohlortiazid

Istovremeno uzimanje ramiprila i hidrohlortiazida ne utiče na njihovu bioraspoloživost. Kombinacija fiksnih doza se može smatrati bioekvivalentnom lekovima koji sadrže pojedinačne komponente.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ramipril i hidrohlortiazid

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

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

Studije mutagenosti i kancerogenosti nisu sprovedene za ovu kombinaciju.

Ramipril

Opsežna ispitivanja mutagenosti korišćenjem nekoliko sistema ispitivanja nisu dala nikakve indikacije da ramipril poseduje mutagena ili genotoksična svojstva.

Dugoročne studije na pacovima i miševima nisu dale nikakve indikacije o bilo kakvom tumorogenom efektu.

Bubrežni tubuli sa oksifilnim ćelijama i tubuli sa oksifilnom ćelijskom hiperplazijom kod pacova smatraju se odgovorom na funkcionalne promene i morfološke promene, a ne kao neoplastični ili pre-neoplastični odgovor.

Hidrohloriazid

Hidrohloriazid nije bio genotoksičan u *in vitro* Ames-ovom testu mutagenosti sojeva *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538, kao ni u testu jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) za ispitivanje hromozomskih aberacija, niti u *in vivo* testovima kod kojih su korišćeni hromozomi geminalnih ćelija miševa, hromozomi koštane srži kineskog hrčka polno vezani recesivni gen za letalnu osobinu i *sex-linked recessive lethal trait gene* (SLRL) *Drosophila* (vinske mušice). Pozitivni rezultati testa dobijeni su samo u *in vitro* testovima za klastogenost (engl. *CHO Sister Chromatid Exchange*) i u testovima za mutagenost (engl. *Mouse Lymphoma Cell assays*), korišćenjem koncentracija hidrohloriazida od 43 do 1300 mikrograma/mL i u testu hromatidnog nerazdvajanja (engl. *non-disjunction*) na *Aspergillus nidulans*-u.

Dvogodišnje studije hranjenja na miševima i pacovima sprovedene pod okriljem američkog Nacionalnog toksikološkog programa (NTP) nisu otkrile nikakve dokaze o kancerogenom potencijalu hidrohloriazida kod ženki miševa (u dozama do približno 600 mg/kg/dan) ili kod mužjaka i ženki pacova (u dozama do približno 100 mg/kg/dan). NTP je, međutim, pronašao dvosmislene dokaze o hepatokarcinogenosti kod mužjaka miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

- natrijum-hidrogenkarbonat
- laktoza, monohidrat
- kroskarmeloza-natrijum
- skrob, prežlatinizovan (skrob 1500)
- natrijum-stearilfumarat

Prilinda plus, 5 mg/25 mg, tablete

- natrijum-hidrogenkarbonat
- laktoza, monohidrat
- kroskarmeloza-natrijum
- skrob, prežlatinizovan (skrob 1500)
- natrijum-stearilfumarat

6.2. Inkompatibilnost

Nije relevantno.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister.

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD BEOGRAD

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Prilinda plus, 2,5 mg/12,5 mg, tablete: 000457473 2023

Prilinda plus, 5 mg/25 mg, tablete: 000457679 2023

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

Datum prve dozvole: 28.08.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.