

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ramikomb 5 mg/1,5 mg capsule cu eliberare modificată

Ramikomb 10 mg/1,5 mg capsule cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ramikomb 5 mg/1,5 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține ramipril 5 mg și indapamidă 1,5 mg.

Ramikomb 10 mg/1,5 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține ramipril 10 mg și indapamidă 1,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Ramikomb 5 mg/1,5 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține lactoză 80,1 mg (sub formă de lactoză monohidrat 84,3 mg).

Ramikomb 10 mg/1,5 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține lactoză 80,1 mg (sub formă de lactoză monohidrat 84,3 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule cu eliberare modificată (capsule).

Ramikomb 5 mg/1,5 mg capsule cu eliberare modificată:

Capsulă din gelatină tare, de dimensiunea 0, cu corp de culoare galben pal și cap de culoare roșu, umplută cu două comprimate. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,7 mm.

Un comprimat care conține ramipril este un comprimat rotund, biconvex, de culoare galben pal, neted pe ambele fețe; pe suprafața acestui comprimat sunt permise pete de culoare alb și brun-gălbui. Celălalt comprimat, care conține indapamid, este un comprimat rotund, biconvex, de culoare alb sau alb-gălbui, cu marcajul stilizat „I” pe o față și neted pe cealaltă față.

Ramikomb 10 mg/1,5 mg capsule cu eliberare modificată:

Capsulă din gelatină, de dimensiunea 0, cu corp de culoare galben pal și cap de culoare brun-roșcat, umplută cu două comprimate. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,7 mm.

Un comprimat care conține ramipril este un comprimat rotund, biconvex, de culoare galben pal, neted pe ambele fețe; pe suprafața acestui comprimat sunt permise pete de culoare alb și brun-gălbui. Celălalt comprimat, care conține indapamid, este un comprimat rotund, biconvex, de culoare alb sau alb-gălbui, cu marcajul stilizat „I” pe o față și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ramikomb este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție pentru pacienții adulți care sunt controlați adecvat cu ramipril și indapamidă administrate concomitent, la același nivel de doză ca în combinația cu doză fixă dar ca produse separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică recomandată este de o capsulă cu concentrația indicată, administrată la aceeași oră în fiecare zi, de preferință dimineața. Doza zilnică nu trebuie să depășească o capsulă.

Ramikomb nu este destinat terapiei inițiale.

Înainte de a trece la Ramikomb, pacienții trebuie să fie controlați cu doze stabile de monocomponente luate la aceeași oră. Doza de Ramikomb trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării.

Dacă este necesară modificarea dozei, titrarea trebuie efectuată cu componentele individuale.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

La vârstnici, trecerea la Ramikomb este posibilă după stabilirea dozei prin ajustarea monocomponentelor și luând în considerare funcția renală (vezi mai jos).

Titrarea ramiprilului trebuie să fie făcută în mai multe etape, din cauza riscului mai mare de efecte nedorite, în special la pacienții foarte vârstnici și fragili. La persoanele vârstnice, creatinina plasmatică trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Ramikomb numai dacă funcția renală este normală sau doar minim afectată (datorită componentei indapamidă, a se vedea detaliile de mai jos).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza zilnică trebuie stabilită în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 5.2). În cazul insuficienței renale severe (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), tratamentul este contraindicat din cauza componentei indapamidă. Dacă clearance-ul creatininei este între 30-60 ml/min, se pot utiliza numai capsule cu eliberare modificată Ramikomb 5 mg/1,5 mg, după ajustarea adecvată a monocomponentelor (deoarece doza zilnică maximă de ramipril este de 5 mg la aceste grupuri de pacienți). Capsulele cu eliberare modificată Ramikomb 10 mg/1,5 mg nu trebuie utilizate la acești pacienți.

Nu este necesară modificarea dozei dacă clearance-ul creatininei este ≥ 60 ml/min.

Insuficiență hepatică

Ramikomb este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza componentei indapamidă și nu este adecvat pentru tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară/moderată, deoarece în acest caz doza zilnică maximă recomandată de ramipril este de 2,5 mg.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ramikomb la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală

Ramikomb poate fi administrat cu sau fără alimente. Trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid. Pentru a facilita înghițirea, se recomandă ca pacientul să încline ușor capul înainte atunci când înghite capsula.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la orice alt inhibitor al ECA (enzima de conversie a angiotensinei) sau la alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Legate de ramipril

- Antecedente de angioedem (ereditar, idiopatic sau datorat unui angioedem anterior cu inhibitori ai ECA sau BRA)
- Utilizarea concomitentă cu tratamentul cu sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoza renală bilaterală semnificativă sau stenoza renală într-un singur rinichi funcțional
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Ramiprilul nu trebuie utilizat la pacienții cu hipotensiune arterială sau stări hemodinamice instabile
- Utilizarea concomitentă a ramiprilului cu produse care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Legate de indapamidă

- Insuficiență renală severă.
- Encefalopatie hepatică sau insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toate atenționările și precauțiile de utilizare referitoare la monocomponente sunt aplicabile pentru Ramikomb.

Atenționări comune pentru ramipril și indapamidă

Interacțiunea binecunoscută între inhibitorii ECA și diuretice la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.5 și 5.1)
Risc de hipotensiune bruscă și/sau insuficiență renală acută la inițierea tratamentului cu un inhibitor ECA în prezența unei hiponatremiei preexistente (în special la pacienții cu stenoza a arterei renale) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Înainte de trecerea la Ramikomb, pacienții trebuie să fie controlați cu doze stabile de monocomponente administrate simultan.

Insuficiență renală

În cazul insuficienței renale severe (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) și în cazul stenozei renale bilaterale semnificative sau a stenozei renale într-un singur rinichi funcțional, tratamentul cu Ramikomb este contraindicat (vezi pct. 4.3).

- *Ramiprilul în legătură cu funcția renală*
Funcția renală trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului, iar doza trebuie ajustată în special în primele săptămâni de tratament. Este necesară o monitorizare deosebit de atentă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Există riscul de afectare a funcției renale, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau după un transplant renal.
- *Indapamida în legătură cu funcția renală*
Diureticele tiazidice și cele înrudite sunt pe deplin eficiente numai atunci când funcția renală este normală sau doar minim afectată (creatinină plasmatică sub niveluri de ordinul a 25 mg/l, adică

220 $\mu\text{mol/l}$ la un adult). La vârstnici, această creatinină plasmatică trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex.

Hipovolemia, secundară pierderii de apă și sodiu indusă de diuretic la începutul tratamentului, determină o reducere a filtrării glomerulare. Acest lucru poate duce la o creștere a ureei sanguine și a creatininei plasmatice. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe la persoanele cu funcție renală normală, dar poate agrava insuficiența renală preexistentă.

Potasiu plasmatic

Se recomandă monitorizarea regulată a potasiului seric.

- *Ramipril și potasiu plasmatic - Hiperkaliemie*
Hiperkaliemia a fost observată la unii pacienți tratați cu inhibitori ECA, inclusiv ramipril. Pacienții cu risc de dezvoltare a hiperkaliemiei includ cei cu insuficiență renală, vârstă (> 70 de ani), diabet zaharat necontrolat sau cei care utilizează săruri de potasiu, diuretice care rețin potasiul și alte substanțe active care cresc potasiul plasmatic, sau afecțiuni precum deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică. Dacă utilizarea concomitentă a agenților menționați mai sus este considerată adecvată, se recomandă monitorizarea regulată a potasiului seric (vezi pct. 4.5).
- *Indapamida și potasiul plasmatic*
Deficitul de potasiu cu hipokaliemie este principalul risc asociat cu diureticele tiazidice și similare. Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției hipokaliemiei ($< 3,4$ mmol/l) trebuie prevenit la anumite grupe cu risc ridicat, și anume persoanele în vârstă, malnutrite și/sau polimedicate, pacienții cirofici cu edem și ascită, pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă. În această situație, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a preparatelor digitale și riscul de aritmii.
Persoanele cu interval QT lung sunt, de asemenea, expuse riscului, indiferent dacă originea este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum și bradicardia, reprezintă atunci un factor predispozant pentru apariția aritmiilor severe, în special a *torsadei vârfurilor* potențial fatale. În toate situațiile indicate mai sus este necesară monitorizarea mai frecventă a potasiului plasmatic. Prima măsurătoare a potasiului plasmatic trebuie efectuată în prima săptămână după începerea tratamentului.
Detectarea hipokaliemiei necesită corectarea acesteia. Hipokaliemia asociată cu o concentrație scăzută de magneziu seric poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care se corectează concentrația de magneziu seric.

Sodiul plasmatic

Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmaticice ale sodiului. Aceasta trebuie să fie și mai frecventă la vârstnici și la alți pacienți cu risc de hiponatremie.

- *Ramipril și sodiu plasmatic - Hiponatremie*
La unii pacienți tratați cu ramipril s-a observat sindromul de hormon antidiuretic inadecvat (SIADH) și hiponatremie ulterioară. Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmaticice ale sodiului la pacienții vârstnici și la alți pacienți cu risc de hiponatremie.
- *Indapamida și sodiul plasmatic*
Aceasta trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului, apoi la intervale regulate. Scăderea concentrațiilor plasmaticice ale sodiului poate fi inițial asimptomatică, de aceea monitorizarea regulată este esențială și trebuie să fie și mai frecventă la pacienții vârstnici și cirofici (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate provoca hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate duce la alcaloză metabolică compensatorie secundară: incidența și gradul acestui efect sunt mici.

Următoarele atenționări și precauții de utilizare referitoare la monocomponente sunt aplicabile și pentru Ramikomb.

Atenționări legate de ramipril

Sarcina

Inhibitorii ECA, cum sunt ramiprilul sau antagoniștii receptorilor angiotensinei II (BRA) nu trebuie administrați în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ECA/AIIRA este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână însărcinate trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Atunci când se diagnostichează sarcina, tratamentul cu inhibitori ai ECA/BRA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct 4.3 și 4.6).

Pacienți cu risc special de hipotensiune

- *Pacienți cu sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat*
Pacienții cu sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat prezintă riscul unei scăderi acute pronunțate a tensiunii arteriale și al deteriorării funcției renale din cauza inhibării ECA, în special atunci când un inhibitor ECA sau un diuretic concomitent se administrează pentru prima dată sau la prima creștere a dozei. Este de așteptat o activare semnificativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și este necesară supravegherea medicală, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale, de exemplu la:
 - pacienți cu hipertensiune arterială severă
 - pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată
 - pacienți cu obstrucție hemodinamică relevantă a fluxului sanguin către sau din ventriculul stâng (de exemplu, stenoză a valvei aortice sau mitrale)
 - pacienți cu stenoză unilaterală a arterei renale cu un al doilea rinichi funcțional
 - pacienți la care există sau se poate dezvolta deficit de lichide sau sare (inclusiv pacienți tratați cu diuretice)
 - pacienți cu ciroză hepatică și/sau ascită
 - pacienți supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu agenți care produc hipotensiune.În general, se recomandă corectarea deshidratării, hipovolemiei sau deficitului de sare înainte de inițierea tratamentului (la pacienții cu insuficiență cardiacă, însă, astfel de măsuri corective trebuie evaluate cu atenție în raport cu riscul de supraîncărcare volemică).
- *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)*
Există dovezi că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului crește riscul de hipotensiune, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, blocarea dublă a RAAS prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, a blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1).
Dacă terapia cu blocaj dublu este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui specialist și sub monitorizarea frecventă și atentă a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.
- *Insuficiență cardiacă tranzitorie sau persistentă după IM*
 - *Pacienți cu risc de ischemie cardiacă sau cerebrală în caz de hipotensiune arterială acută*
Faza inițială a tratamentului necesită supraveghere medicală specială.
- *Persoane vârstnice*
A se vedea pct. 4.2.

Intervenții chirurgicale

Se recomandă întreruperea tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum este ramiprilul, cu o zi înainte de intervenția chirurgicală, dacă este posibil.

Angioedem

Angioedemul a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ECA, inclusiv ramipril (vezi pct. 4.8). Riscul de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără afectarea funcției respiratorii) poate fi crescut la pacienții care iau concomitent medicamente care pot provoca angioedem, cum sunt inhibitori ai mTOR (ținta rapamicinei la mamifere) (de exemplu, temsirolimus, everolimus, sirolimus); vildagliptină sau inhibitori ai neprilizinei (NEP) (cum este racecadotril). Asocierea ramiprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.5).

În cazul angioedemului, Ramikomb trebuie întrerupt.

Trebuie instituită imediat terapia de urgență. Pacientul trebuie ținut sub observație timp de cel puțin 12-24 de ore și externat după dispariția completă a simptomelor.

Au fost raportate cazuri de angioedem intestinal la pacienții tratați cu inhibitori ECA, inclusiv ramipril (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături).

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Probabilitatea și gravitatea reacțiilor anafilactice și anafilactoidale la veninul de insecte și alți alergeni sunt crescute în cazul inhibării ACE. Înainte de desensibilizare, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Ramikomb.

Neutropenie/agranulocitoză

Neutropenia/agranulocitoza, precum și trombocitopenia și anemia, au fost observate rar, iar depresia măduvei osoase a fost, de asemenea, raportată. Se recomandă monitorizarea numărului de celule albe din sânge pentru a permite detectarea unei posibile leucopenii. Se recomandă o monitorizare mai frecventă în faza inițială a tratamentului și la pacienții cu insuficiență renală, la cei cu boli concomitente ale colagenului (de exemplu, lupus eritematos sau sclerodermie) și la toți cei tratați cu alte medicamente care pot provoca modificări ale formulei sanguine (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Diferențe etnice

Inhibitorii ECA provoacă o rată mai mare de angioedem la pacienții de culoare decât la pacienții care nu sunt de culoare.

La fel ca și alți inhibitori ECA, ramiprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare decât la pacienții care nu sunt de culoare, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hipertensiunii arteriale cu concentrație plasmatică scăzută de renină în populația hipertensivă de culoare.

Tuse

Au fost raportate cazuri de tuse asociate cu utilizarea inhibitorilor ECA. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitori ECA trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

Atenționări legate de indapamidă

Atenționări speciale

Insuficiență hepatică

Când funcția hepatică este afectată, diureticele tiazidice pot provoca, în special în cazul unui dezechilibru electrolitic, encefalopatie hepatică care poate evolua spre comă hepatică. Administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat dacă apare această situație.

Fotosensibilitate:

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate asociate cu tiazidele și diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apare o reacție de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea diureticului, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiații UVA artificiale.

Echilibrul hidric și electrolitic:

(A se vedea și atenționările referitoare la concentrațiile plasmatică ale sodiului și potasiului de mai sus, în secțiunea „Atenționări comune pentru ramipril și indapamidă”)

- Magneziu plasmatic:
S-a demonstrat că tiazidele și diureticele înrudite, inclusiv indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).
- Calciu plasmatic:
Diureticele tiazidice și diureticele înrudite pot reduce excreția urinară de calciu și pot provoca o creștere ușoară și tranzitorie a calciului plasmatic. Hipercalcemia evidentă poate fi cauzată de hiperparatiroidism nedetectat anterior.
Tratamentul trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroide.

Glicemia:

Monitorizarea glicemiei este importantă la diabetici, în special în prezența hipokaliemiei.

Acid uric:

Tendința de apariție a crizelor de gută poate fi crescută la pacienții hiperuricemici.

Efuziune coroidală, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis:

Medicamentele pe bază de sulfonamidă sau derivați ai sulfonamidei pot provoca o reacție idiosincronică care duce la efuziune coroidală cu defect al câmpului vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ apariția bruscă a scăderii acuității vizuale sau dureri oculare și apar de obicei în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului. Poate fi necesar să se ia în considerare tratamente medicale sau chirurgicale imediate dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau penicilină.

Excipienți

Ramikomb conține lactoză și sodiu

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiune binecunoscută între inhibitorii ECA și diuretice la inițierea tratamentului

Înainte de trecerea Ramikomb, pacienții trebuie să fie controlați cu doze stabile de monocomponente administrate simultan.

Risc de hipotensiune bruscă și/sau insuficiență renală acută la inițierea tratamentului cu un inhibitor ECA în prezența unei depleții preexistente de sodiu (în special la pacienții cu stenoză a arterei renale).

În cazul hipertensiunii arteriale, când tratamentul diuretic anterior poate fi cauza deficitului de sodiu, este necesar:

- fie să se întrerupă administrarea diureticului cu 3 zile înainte de începerea tratamentului cu inhibitorul ECA și să se reia administrarea unui diuretic hipokaliemic, dacă este necesar;
- sau administrați doze inițiale mici de inhibitor ACE și creșteți doza treptat.

În cazul insuficienței cardiace congestive, începeți cu o doză foarte mică de inhibitor ECA, eventual după reducerea dozei de diuretic hipokaliemic concomitent.

În toate cazurile, monitorizați funcția renală (creatinină plasmatică) în primele săptămâni de tratament cu un inhibitor ECA.

Combinatii contraindicate (din cauza componentei ramipril)

Aliskiren

Utilizarea concomitentă a ramiprilului cu produse care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Sacubitril/valsartan

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece aceasta crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu ramipril nu trebuie început decât după 36 de ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan nu trebuie început decât după 36 de ore de la administrarea ultimei doze de Ramikomb.

Membrane cu flux ridicat

Tratamentele extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux ridicat (de exemplu, membrane din poli(acrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, datorită riscului crescut de reacții anafilactice severe (vezi pct. 4.3). Dacă este necesar un astfel de tratament, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de agenți antihipertensivi.

Interacțiuni comune ramiprilului și indapamidei

Litiu

Excreția litiului poate fi redusă de inhibitorii ECA și, prin urmare, toxicitatea litiului poate fi crescută. Poate apărea o creștere a concentrației plasmatice de litiu cu semne de supradozaj din cauza indapamidei, ca și în cazul unei diete fără sare (scăderea excreției urinare de litiu). Prin urmare, nu se recomandă asocierea cu litiu. Cu toate acestea, dacă este necesară utilizarea diureticelor, este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice de litiu și ajustarea dozei.

AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2 și acid acetilsalicilic (ASA)

Administrarea concomitentă a Ramikomb cu AINS poate agrava funcția renală și poate reduce efectul antihipertensiv.

- În legătură cu ramiprilul: este de așteptat o reducere a efectului antihipertensiv al ramiprilului. În plus, tratamentul concomitent cu inhibitori ECA și AINS poate duce la un risc crescut de agravare a funcției renale și la o creștere a kaliemiei.
- În legătură cu indapamida: efectul antihipertensiv al indapamidei poate fi redus. Pacienții deshidratați prezintă risc de insuficiență renală acută (scăderea filtrării glomerulare). Pacienții trebuie hidratați, iar funcția renală trebuie monitorizată la începutul tratamentului.

Agenții antihipertensivi și alte substanțe care pot scădea și mai mult tensiunea arterială (de exemplu, alte diuretice, nitrați, antidepresive triciclice, anestezice, consumul acut de alcool, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin, neuroleptice) trebuie utilizate cu precauție în asociere cu Ramikomb. Este de așteptat o potențare a riscului de hipotensiune.

Baclofen:

Efect antihipertensiv crescut.

Pacienții trebuie hidratați, iar funcția renală trebuie monitorizată la începutul tratamentului.

Alte interacțiuni privind monocomponenta ramipril

Precauții de utilizare

Săruri de potasiu, heparină, diuretice care rețin potasiul și alte substanțe active care cresc potasiul plasmatic (inclusiv antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, trimetoprim și în combinație cu sulfametoxazol în doză fixă, tacrolimus, ciclosporină): Poate apărea hiperkaliemie, prin urmare este necesară monitorizarea atentă a potasiului seric.

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

Datele din studiile clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse, cum sunt hipotensiune, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur agent care acționează asupra RAAS (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Simpaticomimetice vasopresoare și alte substanțe (de exemplu, izoproterenol, dobutamină, dopamină, epinefrină) care pot reduce efectul antihipertensiv al ramiprilului: se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

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

Agenți antidiabetici, inclusiv insulina: pot apărea reacții hipoglicemice. Se recomandă monitorizarea glicemiei.

Inhibitori mTOR sau vildagliptină: Este posibil un risc crescut de angioedem la pacienții care iau concomitent medicamente precum inhibitori mTOR (de exemplu, temsirolimus, everolimus, sirolimus) sau vildagliptină. Se recomandă prudență la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai neprilizinei (NEP): A fost raportat un risc crescut de angioedem în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA și a inhibitorilor NEP, cum ar fi racecadotrilul (vezi pct. 4.4).

Alte interacțiuni privind monocomponenta indapamidă

Combinatii care necesită precauții de utilizare:

Medicamente care induc torsade de pointes, cum ar fi, dar fără a se limita la:

- agenți antiaritmici de clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- agenți antiaritmici de clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu),
- anumite antipsihotice:
 - fenotiazine (de exemplu clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină),
 - benzamide (de exemplu, amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă),
 - butirofenone (de exemplu, droperidol, haloperidol),
 - alte antipsihotice (de exemplu, pimozidă),
- alte substanțe: (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină *i.v.*, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloracină, moxifloxacină, vincamină *i.v.*, metadonă, astemizol, terfenadină).

În aceste cazuri, există un risc crescut de aritmii ventriculare, în special *torsada vârfurilor* (hipokaliemia este un factor de risc).

Monitorizați hipokaliemia și corectați-o, dacă este necesar, înainte de a introduce această combinație. Se recomandă monitorizarea clinică a pacienților, a electroliților plasmatici și monitorizarea ECG.

În prezența hipokaliemiei, trebuie administrate substanțe care nu provoacă *torsada vârfurilor*.

Alți compuși care provoacă hipokaliemie: amfotericina B (i.v.), gluco- și mineralo-corticoizi (administrați pe cale sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante:

Riscul de hipokaliemie este crescut (efect aditiv).

Potasiul plasmatic trebuie monitorizat și corectat, dacă este necesar. Trebuie acordată o atenție specială în cazul tratamentului concomitent cu digitalice. Se recomandă utilizarea laxativelor nestimulative.

Preparate digitalice

Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia predispun la efectele toxice ale digitalinei. Monitorizați potasiul plasmatic, magneziul și ECG și ajustați tratamentul, dacă este necesar.

Combinatii care necesită precauții speciale:

Alopurinol

Tratamentul concomitent cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Combinatii care trebuie luate în considerare:

Diuretice care economisesc potasiul (amiloridă, spironolactonă, triamteren)

Deși combinațiile raționale sunt utile la unii pacienți, pot apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet). Trebuie monitorizate potasiul plasmatic și ECG-ul și, dacă este necesar, trebuie revizuit tratamentul.

Metformin

Există un risc crescut de acidoză lactică indusă de metformin din cauza posibilității de insuficiență renală funcțională asociată cu diuretice și, mai ales, cu diuretice de ansă. Nu utilizați metformin când creatinina plasmatică depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

Medii de contrast iodate

În prezența deshidratării cauzate de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special atunci când se utilizează doze mari de substanțe de contrast iodate. Rehidratarea este necesară înainte de administrarea compusului iodat.

Calciu (săruri)

Scăderea eliminării calciului prin urină crește riscul de hipercalcemie.

Ciclosporină, tacrolimus

Creatinina plasmatică poate crește fără nicio modificare a concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei, chiar și în absența depleției de apă/sodiu.

Corticosteroizi, tetracosactidă (cale sistemică):

Efectul antihipertensiv este redus (retenție de apă/sodiu cauzată de corticosteroizi).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pe baza datelor existente privind monocomponentele, Ramikomb nu este recomandat în primul trimestru de sarcină (vezi pct.4.4) și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Legat de ramipril

Ramiprilul nu este recomandat în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4) și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu se poate exclude o ușoară creștere a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ECA este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână însărcinate trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. La diagnosticarea sarcinii, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se știe că expunerea la tratamentul cu inhibitori ECA/antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (BRA) în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală umană (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). În cazul în care expunerea la inhibitori ECA a avut loc începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă efectuarea unei ecografii pentru verificarea funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au luat inhibitori ECA trebuie monitorizați atent pentru hipotensiune, oligurie și hiperkaliemie (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Legat de indapamidă

Nu există date sau există date limitate (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinii) privind utilizarea indapamidei la femeile gravide. Expunerea prelungită la tiazide în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern, precum și fluxul sanguin uteroplacental, ceea ce poate provoca ischemie feto-placentară și întârziere în creștere. Studiile pe animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea pentru reproducere (vezi pct.5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Ramikomb nu este recomandat în timpul alăptării.

Legat de ramipril

Deoarece nu există suficiente informații privind utilizarea ramiprilului în timpul alăptării (vezi pct.5.2), ramiprilul nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui nou-născut sau a unui copil prematur.

Legat de indapamidă

Nu există informații suficiente privind excreția indapamidei/metaboliților în laptele matern. Pot apărea hipersensibilitate la medicamentele derivate din sulfonamide și hipokaliemie. Nu se poate exclude riscul pentru nou-născuți/sugari. Indapamida este strâns legată de diureticele tiazidice, care au fost asociate, în timpul alăptării, cu scăderea sau chiar suprimarea lactației. Indapamida nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt cunoscute date privind fertilitatea la om pentru ramipril și pentru produsul combinat. A se vedea pct. 5.3.

Legat de indapamidă

Studiile de toxicitate reproductivă nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității la șobolani de sex feminin și masculin (vezi pct. 5.3).

Nu se anticipează efecte asupra fertilității umane.

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

Unele efecte adverse (de exemplu, simptome ale scăderii tensiunii arteriale, cum este amețeala) pot afecta capacitatea pacientului de concentrare și reacție, în special la începutul tratamentului sau când se adaugă

un alt agent antihipertensiv și, prin urmare, pot constitui un risc în situații în care aceste capacități sunt de o importanță deosebită (de exemplu, conducerea unui vehicul sau utilizarea utilajelor).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță:

Profilul de siguranță al ramiprilului include tuse uscată persistentă și reacții datorate hipotensiunii. Reacțiile adverse grave includ angioedem, hiperkaliemie, insuficiență renală sau hepatică, pancreatită, reacții cutanate severe și neutropenie/agranulocitoză.

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate în asociere cu indapamida sunt hipokaliemia, reacții de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupții maculopapulare.

Lista tabelară a reacțiilor adverse:

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de organe (SOC). Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Clasa de organe MedDRA	Frecvență	Ramipril	Indapamidă
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	Mai puțin frecvente	eozinofilie	-
	Rare	scăderea numărului de globule albe (inclusiv neutropenie sau agranulocitoză), scăderea numărului de globule roșii, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de trombocite	-
	Foarte rar	-	agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie
	Frecvență necunoscută	insuficiență medulară, pancitopenie, anemie hemolitică	-
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvență necunoscută	reacții anafilactice sau anafilactoidice, creșterea anticorpilor antinucleari	-
Tulburări endocrine	Frecvență necunoscută	sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)	-
Tulburări metabolice și nutriționale	Frecvente	Creșterea potasiului în sânge	hipokaliemie (vezi pct. 4.4)
	Mai puțin frecvente	anorexie, scăderea apetitului	hiponatremie (vezi pct. 4.4)
	Rare	-	hipocloremie, hipomagneziemie

	Foarte rare	-	hipercalcemie
	Frecvență necunoscută	scăderea concentrațiilor plasmaticice ale sodiului	-
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Stare depresivă, tulburări de somn, inclusiv somnolență, anxietate, nervozitate, neliniște	-
	Rare	stare de confuzie	-
	Frecvență necunoscută	tulburare de atenție	-
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	amețeală, dureri de cap	-
	Mai puțin frecvente	vertij, parestezie, ageuzie, disgeuzie	-
	Rare:	tremor, tulburări de echilibru	vertij, oboseală, dureri de cap, parestezie
	Frecvență necunoscută	ischemie cerebrală, inclusiv accident vascular cerebral ischemic și accident ischemic tranzitoriu, afectarea abilităților psihomotorii, senzație de arsură, parosmie	sincopă
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	tulburări de vedere, inclusiv vedere încețoșată	-
	Rare	conjunctivită	-
	Frecvență necunoscută	-	miopie, vedere încețoșată, deficiență vizuală, glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidală
Tulburări ale urechii și labirintului	Rare	deficiență auditivă, tinitus	-
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	ischemie miocardică, inclusiv angină pectorală sau infarct miocardic, tahicardie, aritmie, palpitații, edem periferic	-
	Foarte rare	-	aritmie

	Frecvență necunoscută	-	<i>torsada vârfurilor</i> (potențial fatală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	Frecvente	hipotensiune, scăderea tensiunii arteriale ortostatice, sincopă	-
	Mai puțin frecvente	înroșirea feței	-
	Rare	stenoză vasculară, hipoperfuzie, vasculită	-
	Foarte rare	-	hipotensiune
	Frecvență necunoscută	fenomenul Raynaud	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse neproductivă, bronșită, sinuzită, dispnee	-
	Mai puțin frecvente	bronhospasm, inclusiv agravarea astmului, congestie nazală	-
Tulburări gastrointestinale	Frecvent	inflamație gastrointestinală, tulburări digestive, disconfort abdominal, dispepsie, greață, vărsături, diaree	-
	Mai puțin frecvente	pancreatită (au fost raportate cazuri foarte rare cu evoluție fatală în asociere cu inhibitori ECA), creșterea enzimelor pancreatice, angioedem al intestinului subțire, dureri abdominale superioare, inclusiv gastrită, constipație, gură uscată	vărsături
	Rare	glosită	greață, constipație, gură uscată
	Foarte rare	-	pancreatită
	Frecvență necunoscută	stomatită aftoasă	-
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	cCreșterea enzimelor hepatice și/sau a bilirubinei conjugate	-

	Rare	icter colestatic, leziuni hepatocelulare	-
	Foarte rar	-	funcție hepatică anormală
	Frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică acută, hepatită colestatică sau citolitică (decesul a fost foarte rar)	posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi secțiunile 4.3 și 4.4), hepatită
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate, în special maculopapulare	reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate maculopapulare
	Mai puțin frecvente	angioedem; în cazuri foarte rare, obstrucția căilor respiratorii cauzată de angioedem poate avea un rezultat fatal; prurit, hiperhidroză	purpură
	Rare	dermatită exfoliativă, urticarie, onicoliză	-
	Foarte rare	reacție de fotosensibilitate	angioedem, urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson
	Frecvență necunoscută	necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson, eritem multiform, pemfigus, psoriazis agravat, dermatită psoriasiformă, pemfigoid sau exantem lichenoid sau enantem, alopecie	posibila agravare a lupusului eritematos acut diseminat preexistent, reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	spasme musculare, mialgie	-
	Mai puțin frecvente	artralgie	-
	Frecvență necunoscută	-	spasme musculare, slăbiciune musculară, mialgie, rabdomioliză
Tulburări renale și urinare	Mai puțin frecvente	insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, creșterea cantității de urină, agravarea unei proteinurii preexistente,	-

		creșterea ureei sanguine, creatinina crescută în sânge	
	Foarte rare	-	Insuficiență renală
Tulburări ale sistemului reproductiv și ale sânilor	Mai puțin frecvente	impotență erectilă tranzitorie, scăderea libidoului	disfuncție erectilă
	Rare	-	-
	Frecvență necunoscută	ginecomastie	-
Tulburări generale și reacții la locul administrării	Frecvente	dureri toracice, oboseală	-
	Mai puțin frecvente	febră	-
	Rare	astenie	-
Investigații	Frecvență necunoscută	-	electrocardiogramă QT prelungit (vezi secțiunile 4.4 și 4.5), creșterea glicemiei (vezi pct. 4.4), creșterea acidului uric în sânge (vezi pct. 4.4), concentrații plasmatice crescute ale enzimelor hepatice

Legate de asocierea ramiprilului și indapamidei:

Analiza evenimentelor adverse aferente asocierii ramiprilului și indapamidei

A fost realizat un studiu prospectiv, deschis, multicentric, de fază IV, la pacienți cu hipertensiune arterială esențială, pentru a investiga eficacitatea și siguranța administrării concomitente de indapamidă SR și ramipril în reducerea tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială ușoară sau moderată, a căror tensiune arterială (TA) nu a fost controlată prin administrarea de ramipril 5 mg, 10 mg sau indapamidă SR 1,5 mg în monoterapie. Tratamentul cu combinația a durat 10 săptămâni, 194 de pacienți au format populația de siguranță și au primit cel puțin o doză de terapie combinată.

În timpul studiului, au fost raportate în total 102 evenimente adverse, indiferent de relația lor cu tratamentul din studiu, în rândul persoanelor implicate în populația de siguranță în timpul studiului.

În primul grup (ramipril 5 mg) au fost raportate 4 evenimente adverse la 1 pacient (1,1% din 89). În al doilea grup (ramipril 10 mg), au fost raportate 5 evenimente adverse la 3 pacienți (3,5% din 83), iar în al treilea grup (indapamidă SR) la 1 pacient (4,5% din 22). Incidența totală în toate grupurile de tratament (total 194 de pacienți) a fost de 10 evenimente adverse la 5 pacienți (2,6% din 194).

Aceste evenimente adverse (EA) specifice au inclus:

- Tulburări cardiace cu tahicardie au fost raportate în 1 caz de EA (0,5% dintre pacienți).
- Tulburări generale și afecțiuni la locul administrării cu astenie și disconfort toracic au fost raportate în câte 1 caz de EA (0,5% dintre pacienți), în total în 2 cazuri de EA (1,0% dintre pacienți).
- Tulburări ale sistemului imunitar cu hipersensibilitate au fost raportate în 1 caz de EA (0,5% dintre pacienți).
- Tulburări ale sistemului nervos cu amețeli au fost raportate în 1 caz de EA (0,5% dintre pacienți).
- Tulburări psihice cu somnolență au fost raportate în 1 caz de EA (0,5% dintre pacienți).
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale cu tuse și dureri orofaringiene au fost raportate în câte 1 caz de EA (0,5% dintre pacienți), totalizând 2 cazuri de EA (1,0% dintre pacienți).

- Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat cu prurit și erupții cutanate, fiecare raportând 1 caz de EA (0,5% dintre pacienți), în total 2 cazuri de EA (1,0% dintre pacienți).

Procentele sunt calculate pe baza următoarelor date: Subiecți cu EA / Grup N (total 194, [N=194=89+83+22] pacienți).

Reacțiile adverse raportate ale Ramikomb au fost în concordanță cu profilul reacțiilor adverse ale ramiprilului și indapamidei administrate în monoterapie.

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

Bucuresti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu Ramikomb la om.

Simptome

Asociate cu ramipril

Simptomele asociate cu supradozajul de inhibitori ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune marcată, șoc), bradicardie, tulburări electrolitice și insuficiență renală.

Legate de indapamidă

Indapamida s-a dovedit a fi lipsită de toxicitate până la 40 mg, adică de 27 de ori doza terapeutică. Semnele de intoxicație acută se manifestă în special sub forma tulburărilor hidroelectrolitice (hiponatremie, hipokaliemie). Semnele clinice pot include greață, vărsături, hipotensiune, crampe, vertij, somnolență, confuzie, poliurie sau oligurie, posibil până la anurie (prin hipovolemie).

Tratament

Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile sugerate includ detoxifierea primară (spălarea gastrică, administrarea de adsorbanți) și măsuri pentru restabilirea stabilității hemodinamice și a echilibrului hidric/electrolitic la normal într-un centru specializat, inclusiv administrarea de agonști alfa 1 adrenergici sau administrarea de angiotensină II (angiotensinamidă). Ramiprilatul, metabolitul activ al ramiprilului, este eliminat în mod insuficient din circulația generală prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Clasa farmacoterapeutică: Agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; inhibitori ai ECA și diuretice; cod ATC: C09BA05

Mecanism de acțiune

Legat de ramipril/indapamidă

Ramiprilul și indapamida produc o sinergie aditivă a efectelor antihipertensive ale celor două componente.

Legat de 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 vasoconstrictor activă angiotensina II, precum și degradarea bradicininei vasodilatatoare active. Reducerea formării angiotensinei II și inhibarea degradării bradicininei duce la vasodilatație.

Deoarece angiotensina II stimulează și eliberarea de aldosteron, ramiprilatul determină o reducere a secreției de aldosteron. Răspunsul mediu la monoterapia cu inhibitori ECA a fost mai scăzut la pacienții hipertensivi de culoare (afro-caraibieni) (de obicei o populație hipertensivă cu renină scăzută) decât la pacienții care nu erau de culoare.

Legat de indapamidă

Indapamida este un derivat al sulfonamidei cu un inel indol, înrudit farmacologic cu diureticele tiazidice, care acționează prin inhibarea reabsorbției sodiului în segmentul de diluție corticală. Aceasta crește excreția urinară de sodiu și cloruri și, într-o măsură mai mică, excreția de potasiu și magneziu, crescând astfel debitul urinar și având o acțiune antihipertensivă.

Efecte farmacodinamice

Legate de ramipril

Proprietăți antihipertensive

Administrarea ramiprilului determină o reducere semnificativă a rezistenței arteriale periferice. În general, nu există modificări majore ale fluxului plasmatic renal și ale ratei de filtrare glomerulară. Administrarea ramiprilului la pacienții cu hipertensiune arterială duce la o reducere a tensiunii arteriale în poziție culcat și în picioare, fără o creștere compensatorie a frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, debutul efectului antihipertensiv al unei singure doze devine evident la 1-2 ore după administrarea orală. Efectul maxim al unei singure doze este atins, de obicei, la 3-6 ore după administrarea orală. Efectul antihipertensiv al unei singure doze durează, de obicei, 24 de ore.

Efectul antihipertensiv maxim al tratamentului continuu cu ramipril este, în general, evident după 3-4 săptămâni. S-a demonstrat că efectul antihipertensiv se menține în cadrul unui tratament pe termen lung, cu o durată de 2 ani.

Înteruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu produce o creștere rapidă și excesivă a tensiunii arteriale.

Legat de indapamidă

Studiile de fază II și III care au utilizat monoterapia au demonstrat un efect antihipertensiv cu durată de 24 de ore. Acesta a fost prezent la doze la care efectul diuretic a fost de intensitate ușoară.

Activitatea antihipertensivă a indapamidei este asociată cu o îmbunătățire a complianței arteriale și o reducere a rezistenței arterioleare și a rezistenței periferice totale. Indapamida reduce hipertrofia ventriculului stâng.

Diureticele tiazidice și cele înrudite au un efect terapeutic stabil după o anumită doză, în timp ce efectele adverse continuă să crească. Doza nu trebuie crescută dacă tratamentul este inefficient.

De asemenea, s-a demonstrat, pe termen scurt, mediu și lung, la pacienții hipertensivi, că indapamida nu interferează cu metabolismul lipidelor: trigliceride, colesterol LDL și colesterol HDL; nu interferează cu metabolismul carbohidraților, chiar și la pacienții hipertensivi diabetici.

Eficacitate clinică și siguranță

Legate de ramipril și indapamidă

A fost realizat un studiu prospectiv, deschis, multicentric, de fază IV, la pacienți cu hipertensiune esențială. Scopul studiului a fost de a investiga eficacitatea și siguranța administrării concomitente de indapamidă SR și ramipril în reducerea tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune ușoară sau moderată, a căror tensiune arterială (TA) nu a fost controlată prin administrarea de ramipril 5 mg, 10 mg

sau indapamidă SR 1,5 mg în monoterapie. Criteriul principal de evaluare a fost reducerea medie a SBP după 10 săptămâni de tratament, comparativ cu ultima tensiune arterială sistolică (SBP) înainte de administrarea concomitentă de ramipril și indapamidă SR. Criteriile secundare de evaluare au fost reducerea tensiunii arteriale diastolice (TAD) după 10 și 6 săptămâni, reducerea TAS după 6 săptămâni, procentul de pacienți care au atins controlul tensiunii arteriale, numărul de evenimente adverse (EA) și investigarea siguranței. În total, 194 de pacienți au primit cel puțin o doză de terapie combinată, 190 fiind incluși în populația mITT. După terapia combinată timp de 10 săptămâni, s-a măsurat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale sistolice la pacienții tratați anterior cu ramipril 5 mg (grupul 2) sau ramipril 10 mg (grupul 3) și la care s-a adăugat indapamidă SR 1,5 mg la momentul inițial. SBP a scăzut cu -17,7 mmHg ($\pm 8,52$, $p < 0,0001$, $N = 89$) în grupul 2 și cu -14,0 mmHg ($\pm 6,30$, $p < 0,0001$, $N = 81$) în grupul 3, comparativ cu momentul inițial. SBP a scăzut semnificativ cu -16,3 mmHg ($\pm 7,93$, $p < 0,0001$, $N = 190$) în întreaga populație studiată, indiferent de grupul de tratament. Tensiunea arterială diastolică la sfârșitul studiului (EoS) comparativ cu valoarea inițială a scăzut cu -6,6 mmHg $\pm 7,38$, -6,4 mmHg $\pm 5,22$ și -6,6 mmHg $\pm 6,79$ în grupul 2, grupul 3 și în întreaga populație studiată, respectiv. Grupul Indapamidă SR nu a fost evaluat din punct de vedere statistic, deoarece numărul pacienților din acest grup nu a ajuns la 30.

Legat de ramipril

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

Două studii randomizate, controlate, de amploare (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinației dintre un inhibitor ECA și un blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu realizat pe pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare sau cerebrovasculare sau cu diabet zaharat de tip 2 însoțit de semne de afectare a organelor țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu realizat pe pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat niciun efect benefic semnificativ asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare și asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipotensiune arterială în comparație cu monoterapia. Având în vedere proprietățile farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți inhibitori ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru a testa beneficiile adăugării aliskirenului la terapia standard cu un inhibitor ECA sau un antagonist al receptorilor angiotensinei II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică, boală cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost întrerupt prematur din cauza riscului crescut de rezultate adverse. Decesele cardiovasculare și accidentele vasculare cerebrale au fost numeric mai frecvente în grupul tratat cu aliskiren decât în grupul tratat cu placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul tratat cu aliskiren decât în grupul tratat cu placebo.

Populația pediatrică (vezi pct. 4.2)

Siguranța și eficacitatea Ramikomb la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Legat de ramipril

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 244 de pacienți pediatrici cu hipertensiune arterială (73% hipertensiune arterială primară), cu vârste cuprinse între 6 și 16 ani, pacienții au primit fie o doză mică, fie o doză medie, fie o doză mare de ramipril pentru a atinge concentrații plasmatiche de ramiprilat corespunzătoare intervalului de doză pentru adulți de 1,25 mg, 5 mg și 20 mg, pe baza greutatei corporale. La sfârșitul celor 4 săptămâni, ramiprilul s-a dovedit ineficient în ceea ce privește obiectivul final de scădere a tensiunii arteriale sistolice, dar a scăzut tensiunea arterială

diastolică la doza cea mai mare. Atât doza medie, cât și cea mare de ramipril au determinat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice la copiii cu hipertensiune arterială confirmată.

Acest efect nu a fost observat într-un studiu de 4 săptămâni cu creștere progresivă a dozei, randomizat, dublu-orb, cu întrerupere a tratamentului, efectuat pe 218 pacienți pediatrici cu vârste cuprinse între 6 și 16 ani (75% hipertensiune primară), în care atât tensiunea arterială diastolică, cât și cea sistolică au demonstrat o revenire modestă, dar fără o revenire statistic semnificativă la valoarea inițială, la toate cele trei niveluri de doză testate [doză mică (0,625 mg – 2,5 mg), doză medie (2,5 mg – 10 mg) sau doză mare (5 mg – 20 mg)] de ramipril pe baza greutății. Ramiprilul nu a avut un răspuns liniar la doză în populația pediatrică studiată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Legate de ramipril

Absorbție

După administrarea orală, ramiprilul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal: concentrațiile plasmatice maxime ale ramiprilului sunt atinse în decurs de o oră. Pe baza recuperării urinare, gradul de absorbție este de cel puțin 56% și nu este influențat în mod semnificativ 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%.

Concentrațiile plasmatice maxime ale ramiprilatului, singurul metabolit activ al ramiprilului, sunt atinse la 2-4 ore după administrarea ramiprilului. Concentrațiile plasmatice în stare de echilibru ale ramiprilatului după administrarea unei doze zilnice cu dozele uzuale de ramipril sunt atinse aproximativ în a patra zi de tratament.

Distribuire

Legarea ramiprilului de proteinele serice este de aproximativ 73%, iar cea a ramiprilatului de aproximativ 56%.

Metabolizare

Ramiprilul este metabolizat aproape complet în ramiprilat, esterul dicetopiperazină, acidul dicetopiperazină și glucuronidele ramiprilului și ramiprilatului.

Eliminare

Excreția metaboliților se face în principal pe cale renală.

Concentrațiile plasmatice ale ramiprilatului scad în mod polifazic. Datorită legării sale puternice și saturabile de ACE și disocierii lente de enzimă, ramiprilatul prezintă o fază de eliminare terminală prelungită la concentrații plasmatice foarte scăzute.

După administrarea de doze multiple de ramipril o dată pe zi, timpul de înjumătățire efectiv al concentrațiilor de ramiprilat a fost de 13-17 ore pentru dozele de 5-10 mg și mai lung pentru dozele mai mici de 1,25-2,5 mg. Această diferență este legată de capacitatea saturabilă a enzimei de a se lega de ramiprilat.

Populații speciale

Insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Excreția renală a ramiprilatului este redusă la pacienții cu insuficiență renală, iar clearance-ul renal al ramiprilatului este proporțional cu clearance-ul creatininei. Acest lucru duce la concentrații plasmatice crescute de ramiprilat, care scad mai lent decât la subiecții cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu insuficiență hepatică, metabolismul ramiprilului în ramiprilat a fost întârziat, datorită activității diminuate a esterazelor hepatice, iar concentrațiile plasmatice ale ramiprilului la acești pacienți

au crescut. Concentrațiile maxime de ramiprilat la acești pacienți nu sunt însă diferite de cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală.

Alăptarea

O singură doză orală de ramipril a produs un nivel nedetectabil de ramipril și metabolitul său în laptele matern. Cu toate acestea, efectul dozelor multiple nu este cunoscut. Ramikomb nu este recomandat în timpul alăptării (vezi 4.6).

Legat de indapamidă

Indapamida 1,5 mg este furnizată într-o formulă cu eliberare prelungită, bazată pe un sistem matricial în care substanța medicamentoasă este dispersată într-un suport care permite eliberarea susținută a indapamidei.

Absorbție

Fracțiunea de indapamidă eliberată este absorbită rapid și total prin tractul digestiv gastrointestinal. Consumul de alimente crește ușor rapiditatea absorbției, dar nu are nicio influență asupra cantității de medicament absorbită. Concentrația plasmatică maxim după o singură doză apare la aproximativ 12 ore după ingestie, administrarea repetată reduce variația concentrațiilor plasmatică între 2 doze. Există variabilitate intraindividuală.

Distribuție

Legarea indapamidei de proteinele plasmatică este de 79%. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 14 până la 24 de ore (în medie 18 ore). Starea de echilibru se atinge după 7 zile. Administrarea repetată nu duce la acumulare.

Metabolizare

Eliminarea se face în principal prin urină (70% din doză) și fecale (22%) sub formă de metaboliți inactivi.

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici rămân neschimbați la pacienții cu insuficiență renală.

Populația pediatrică

Ramikomb nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Referitoare la ramipril

S-a constatat că administrarea orală de ramipril nu prezintă toxicitate acută la rozătoare și câini. Au fost efectuate studii privind administrarea orală cronică la șobolani, câini și maimuțe. La cele trei specii s-au constatat modificări ale electrolitelor plasmatică și modificări ale hemoleucogramei. Ca expresie a activității farmacodinamice a ramiprilului, s-a observat o mărire pronunțată a aparatului juxtaglomerular la câini și maimuțe la doze zilnice de 250 mg/kg/zi. Șobolani, câinii și maimuțele au tolerat doze zilnice de 2, 2,5 și, respectiv, 8 mg/kg/zi fără efecte nocive. Au fost observate leziuni renale ireversibile la șobolani foarte tineri cărora li s-a administrat o singură doză de ramipril. Studiile de toxicologie reproductivă la șobolani, iepuri și maimuțe nu au evidențiat proprietăți teratogene.

Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolani masculi, nici la cei femele.

Administrarea ramiprilului la șobolani femele în perioada fetală și de alăptare a produs leziuni renale ireversibile (dilatarea pelvisului renal) la descendenți la doze zilnice de 50 mg/kg greutate corporală sau mai mari.

Testele extensive de mutagenitate utilizând mai multe sisteme de testare nu au evidențiat niciun indiciu că ramiprilul are proprietăți mutagene sau genotoxice.

În legătură cu indapamida

Indapamida a fost testată negativ în ceea ce privește proprietățile mutagene și carcinogene. Cele mai mari doze administrate pe cale orală la diferite specii de animale (de 40 până la 8000 de ori doza terapeutică) au demonstrat o exacerbarea proprietăților diuretice ale indapamidei. Principalele simptome de intoxicație în timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, și anume bradipnee și vasodilatație periferică.

Studiile de toxicitate reproductivă nu au evidențiat embriotoxicitate și teratogenitate.

Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolanii masculi, nici la cei femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul capsulei:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Stearil fumarat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal hidrofob

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Oxid galben de fer (E172)

Învelișul capsulei:

Gelatină

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere (OPA-Al-PVC//Al) conținând 10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 sau 112 capsule cu eliberare modificată.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16474/2026/01-02-03-04-05-06-07-08
16475/2026/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026