

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hartil HCT 5 mg/25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ramipril 5 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Lactoză monohidrat 50 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate cu formă de capsulă modificată, de culoare albă. Comprimatele au o linie mediană pe ambele fețe și sunt marcate pe una dintre fețe cu "5" și "25" și de alta a liniei mediane.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Comparația în doză fixă de ramipril/hidroclorotiazidă este indicată pacienților a căror tensiune arterială nu poate fi controlată adecvat prin administrarea în monoterapie a ramiprilului sau a hidroclorotiazidei.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Se recomandă ca Hartil HCT să fie administrat în doză zilnică unică, aproximativ în aceeași perioadă a zilei, de preferat dimineața.

Adulți:

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul fiecărui pacient (vezi pct. 4.4) și de controlul hipertensiunii arteriale. Administrarea combinației în doză fixă de ramipril/hidroclorotiazidă este recomandată numai după stabilirea gradată a dozelor pentru fiecare componentă în parte.

Tratamentul cu Hartil HCT trebuie inițiat cu cele mai mici doze eficiente terapeutic. Dacă este necesar, doza poate fi crescută pentru a obține valorile optime ale tensiunii arteriale. Doza maximă recomandată pentru monocomponente este de 10 mg ramipril și 25 mg hidroclorotiazidă pe zi.

Doza maximă zilnică recomandată este de un comprimat din acest medicament.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți tratați cu diuretice

La pacienții tratați cu diuretice este recomandată precauție deoarece după administrarea primei doze poate să apară hipotensiune arterială. Poate fi luată în considerare reducerea dozei de diuretic sau întreruperea tratamentului cu acesta înainte de inițierea tratamentului cu Hartil HCT.

Dacă întreruperea tratamentului cu diuretic nu este posibilă, se recomandă inițierea tratamentului cu cele mai mici doze de ramipril (1,25 mg pe zi) administrat separat de diuretic. Ulterior se recomandă ca trecerea la combinația în doză fixă să se facă cu o doză zilnică de ramipril 2,5 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Insuficiență renală:

Din cauza componentei tiazidice, Hartil HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu funcție renală afectată poate fi necesară reducerea dozelor de Hartil HCT. Pacienții cu clearance-ul creatininei cuprins între 30-60 ml/min, trebuie tratați cu cea mai mică doză din combinația în doză fixă de ramipril și hidroclorotiazidă numai după administrarea ramiprilului în monoterapie. Doza maximă zilnică recomandată este de 5 mg ramipril și 25 mg hidroclorotiazidă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată tratamentul cu Hartil HCT trebuie inițiat numai sub supraveghere medicală, iar doza maximă zilnică recomandată este de 2,5 mg ramipril și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

Hartil HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Dozele inițiale trebuie să fie mai mici iar stabilirea treptată a dozelor trebuie efectuată mai gradat, din cauza reacțiilor adverse care pot să apară, mai ales la pacienții foarte vârstnici și la cei debilitați.

Copii și adolescenți

Hartil HCT nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Nu au fost stabilite încă siguranța și eficacitatea administrării ramiprilului la copii.

Informațiile actuale valabile pentru ramipril sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1, 5.2 și 5.3, dar nu există recomandări specifice privind modul de administrare pentru această categorie de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală

Hartil HCT poate fi administrat înainte, în timpul sau după mese, deoarece ingerarea alimentelor nu modifică biodisponibilitatea sa (vezi pct. 5.2).

Comprimetele de Hartil HCT trebuie înghițite cu ajutorul unei cantități de lichid. Nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau alți inhibitori ai ECA (Enzima de Conversie a Angiotensinei), hidroclorotiazidă, alte diuretice tiazidice, sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Angioedem în antecedente (ereditar, idiopatic sau legat de un tratament anterior cu un inhibitor al ECA sau ARAII).
- Administrare concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Tratamentul cu Hartil HCT nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- Tratament extracorporeal în cadrul căruia sângele vine în contact cu membrane încărcate negativ (vezi pct. 4.5).

- Stenoza de arteră renală bilaterală semnificativă sau stenoza de arteră renală pe rinichi unic
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență renală severă, cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min, la pacienții care nu efectuează ședințe de hemodializă
- Dezechilibru electrolic clinic relevant care poate fi agravat de tratamentul cu Hartil HCT (vezi pct. 4.4)
- Insuficiență hepatică severă
- Encefalopatie hepatică
- Administrarea concomitentă a Hartil HCT cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate foarte rar cazuri severe de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemul pulmonar apare de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune arterială. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie întreruptă utilizarea Hartil HCT și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienți care au prezentat anterior ARDS ca urmare a utilizării de hidroclorotiazidă.

Grupe speciale de pacienți

Sarcina: tratamentul cu inhibitori ai ECA cum este ramiprilul, sau cu Antagoniști ai Receptorilor Angiotensinei II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA/ARA II nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA/ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

- *Pacienți cu risc crescut de hipotensiune arterială*

- *Pacienți cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron puternic activat*

Pacienții cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron puternic activat prezintă un risc crescut de scădere bruscă a tensiunii arteriale și de deteriorare a funcției renale din cauza inhibării ECA, mai ales la prima administrare a unui inhibitor ECA în monoterapie sau în asociere cu un diuretic sau la prima creștere a dozei. Este de așteptat o activare semnificativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și, de aceea, este necesară o monitorizare, inclusiv a tensiunii arteriale, de exemplu la:

- pacienți cu hipotensiune arterială severă
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată
- pacienți cu obstrucție relevantă hemodinamică a eiecției sau a pătrunderii sângelui în ventriculul stâng (de exemplu stenoza aortică sau stenoza a valvei mitrale)
- pacienți cu stenoza de arteră renală unilaterală cu funcție renală secundară
- pacienți care pot dezvolta sau prezintă depleție volemică sau de săruri (inclusiv pacienți tratați cu diuretice)
- pacienți cu ciroză hepatică și/sau ascită
- pacienți la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale majore care necesită administrarea de anestezice care determină hipotensiune arterială

În general, se recomandă corectarea deshidratării, hipovolemiei sau depleției de săruri înainte de inițierea tratamentului (totuși, la pacienții cu insuficiență cardiacă, aceste măsuri corective trebuie făcute cu precauție, din cauza riscului de suprasarcină volemică).

- *Pacienți cu risc de ischemie cardiacă sau cerebrală în cazul unei hipotensiuni arteriale acute*

Faza inițială a tratamentului necesită o monitorizare medicală specială.

- *Hiperaldosteronism primar*

Combinatia ramipril + hidroclorotiazidă nu reprezintă un tratament de primă intenție în cazul unui hiperaldosteronism primar. În cazul tratamentului cu ramipril + hidroclorotiazidă la pacienții cu hiperaldosteronism primar este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatică a potasiului.

- *Vârstnici*

Vezi pct. 4.2

- *Pacienți cu afecțiuni hepatice*

Dezechilibrul balanței electrolitice determinat de tratamentul cu diuretice, incluzând hidroclorotiazida, poate provoca apariția encefalopatiei hepatice la pacienții cu afecțiuni ale ficatului.

Intervenții chirurgicale

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

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului și ajustarea dozelor poate fi necesară, mai ales în primele săptămâni de tratament. Este necesară monitorizarea atentă, mai ales a pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Există un risc crescut de insuficiență renală la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau după transplant renal sau cu afecțiune renovasculară inclusiv pacienți cu stenoză unilaterală de arteră renală semnificativă hemodinamic.

Insuficiență renală

La pacienții cu afecțiuni renale, tiazidele pot determina creșterea uremiei. Pot apărea efecte cumulative ale substanței active la pacienții cu insuficiență renală. Dacă evoluția insuficienței renale devine evidentă, prin creșterea concentrației plasmatică a azotului non-proteic, este necesară o reconsiderare a tratamentului, luând în calcul întreruperea tratamentului diuretic (vezi pct. 4.3).

Dezechilibrul balanței electrolitice

Similar oricărui tratament cu diuretice este necesar controlul periodic al valorii serice a electroliților, la intervale adecvate. Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipoclorică). Cu toate că diureticele tiazidice determină apariția hipokaliemiei, administrarea concomitentă de ramipril atenuează hipokaliemia indusă de tiazide. Posibilitatea apariției hipokaliemiei este favorizată mai ales de prezența unei ciroze hepatice, diureza rapidă, aportul oral inadecvat de electroliți și tratamentul concomitent cu corticosteroizi sau cu ACTH (vezi pct. 4.5). Prima determinare a concentrației plasmatică a potasiului trebuie făcută din prima săptămână de inițiere a tratamentului. Dacă apare hipokaliemie este necesară aplicarea imediată a măsurilor de corecție. Poate să apară o ușoară hiponatremie. Scăderea concentrațiilor plasmatică de sodiu poate fi la început asimptomatică, de aceea este absolut necesară determinarea concentrației plasmatică de sodiu. Determinările trebuie făcute mai frecvent la pacienții vârstnici și la cei cu ciroză. Tiazidele pot determina o creștere a excreției urinare de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Monitorizarea electroliților: Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul este de obicei nesemnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, vârstnici (> 70 ani), cu diabet zaharat necontrolat, poate apărea hiperkaliemie la pacienții care utilizează suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină sau ale substanțe active care cresc concentrația plasmatică de potasiu sau afecțiuni cum sunt deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor de angiotensină și medicamentele menționate mai sus trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează

concomitent inhibitori ai ECA și se recomandă monitorizarea regulată a potasemiei și a funcției renale (vezi pct. 4.5).

Monitorizarea electroliților: Hiponatremie

La unii pacienți tratați cu ramipril a fost observat sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) și prin urmare hiponatremie. La pacienții vârstnici și la pacienții cu risc de a dezvolta hiponatremie se recomandă monitorizarea regulată a concentrației plasmatice de sodiu.

Encefalopatie hepatică

Dezechilibrul balanței electrolitice determinat de tratamentul cu diuretice, incluzând hidroclorotiazida, poate provoca apariția encefalopatiei hepatice la pacienții cu afecțiuni ale ficatului. Tratamentul trebuie întrerupt imediat în cazul apariției encefalopatiei hepatice.

Hipercalcemie

Hidroclorotiazida stimulează reabsorbția renală a calciului și poate determina hipercalcemie. Acest lucru poate interfera cu testele funcționale ale paratiroidiei.

Angioedem

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

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai neprilizinei (NEP) (așa cum este racecadotril), inhibitori ai mTOR (de exemplu, temsirolimus, everolimus, sirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu tumefiere a căilor respiratorii sau limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (ținta rapamicinei la mamifere) (de exemplu temsirolimus, everolimus, sirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

În cazul apariției angioedemului, tratamentul cu Hartil HCT trebuie întrerupt. Trebuie instituit imediat tratament de urgență. Pacientul trebuie ținut sub observație timp de 12-24 ore și monitorizat până la dispariția completă a simptomelor, înainte de a fi externat.

A fost raportat angioedem intestinal la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv Hartil HCT (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături). Simptomele angioedemului intestinal s-au remis după întreruperea tratamentului cu inhibitori ai ECA.

Reacții anafilactice în timpul tratamentului de desensibilizare

Probabilitatea și severitatea reacțiilor anafilactice sau de tip anafilactoid la veninul insectelor sau la acțiunea altor alergeni sunt crescute în prezența inhibitorilor ECA. Înaintea tratamentului de desensibilizare trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Hartil HCT.

Neutropenie/agranulocitoză

Neutropenia /agranulocitoza ca și trombocitopenia și anemia au fost semnalate rar și, de asemenea, a fost raportată deprimarea medulară. Se recomandă monitorizarea numărului de leucocite pentru a detecta o posibilă leucopenie. Se recomandă monitorizarea frecventă, mai ales în faza inițială a tratamentului și la pacienții cu funcție renală afectată, cu boli de collagen concomitente (de exemplu lupus eritematos sau sclerodermie) și cei tratați cu substanțe care pot influența formula sanguină (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamide pot determina apariția de reacție idiosincritică, având ca rezultat efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ o scădere acută a acuității vizuale cu debut brusc sau durere oculară, simptome care apar de regulă după câteva ore sau săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi

închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul imediat este de întrerupere a tratamentului cu hidroclorotiazidă cât mai repede posibil. Tratamentele medicale prompte sau intervenția chirurgicală pot fi luate în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne incontrolabilă. Factorii de risc care pot conduce la glaucom acut cu unghi închis pot include o alergie la sulfonamide sau la penicilină în antecedente.

Diferențe de rasă

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare de producere a angioedemului la pacienții aparținând rasei negre decât la pacienții din celelalte rase.

Similar altor inhibitori ai ECA, ramiprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre decât la celelalte rase, posibil din cauza prevalenței mai mari a valorilor mici de renină la populația hipertensivă aparținând rasei negre.

Sportivi

Hidroclorotiazida poate determina pozitivarea testelor anti-doping.

Efecte asupra metabolismului și a sistemului endocrin

Tratamentul cu tiazide poate influența toleranța la glucoză. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară ajustarea dozei de insulină sau de antidiabetice orale. Un diabet zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Terapia cu tiazide se poate asocia cu mărirea concentrațiilor plasmaticice ale colesterolului și trigliceridelor. La unii pacienți tratați cu diuretice tiazidice poate apărea hiperuricemie sau gută.

Tuse

Apariția tusei a fost raportată în cazul utilizării inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Inducerea tusei de către inhibitorul ECA trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

Altele

Reacțiile de sensibilitate pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de alergie sau astm bronșic. A fost raportată posibilitatea exacerbării sau activarea lupusului eritematos sistemic.

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

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

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

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

Cancer de piele non-melanom

Două studii farmacoepidemiologice recente, realizate folosind datele din Registrul Danez al Cancerului au arătat o creștere a riscului cancerului de piele non-melanom (CPNM) (carcinomul bazocelular (CBC) și carcinomul cu celule scuamoase (CCS) cu creșterea expunerii la doze cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ). Acțiunea de fotosensibilizare a HCTZ ar putea acționa ca un posibil mecanism pentru apariția CPNM.

Pacienții care utilizează HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de CPNM și sfătuiți să-și verifice, în mod regulat, pielea pentru a detecta orice leziuni noi, precum și să raporteze orice leziuni suspecte ale pielii. Pacienții trebuie sfătuiți să limiteze expunerea la lumina soarelui și la razele ultraviolete și să utilizeze o protecție adecvată atunci când se expun la lumina soarelui și la razele ultraviolete, pentru a reduce astfel riscul de apariție a cancerului de piele. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate, eventual incluzând și

examinări histologice ale biopsiilor. Este posibil să fie necesară reconsiderarea cu atenție a utilizării HCTZ la pacienții care au avut anterior CPNM (vezi de asemenea pct. 4.8).

Hartil HCT conține lactoză monohidrat și sodiu.

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Administrări concomitente contraindicate

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza creșterii riscului de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu ramipril nu trebuie inițiat decât după 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan nu trebuie administrat decât după 36 ore de la ultima doză de Hartil HCT.

Medicamente care cresc riscul de reacții anafilactice

Tratamentele extracorporeale care presupun contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu membrane cu flux mare (de exemplu membrane din poliacrilonitril) precum și în timpul aferezei lipoproteinelor cu dextran sulfat, pot determina o creștere a riscului de reacții anafilactice severe (vezi pct. 4.3). În cazul în care acest tratament este necesar, trebuie luată în considerare efectuarea dializei cu alt tip de membrane sau tratamentul cu alte clase de medicamente antihipertensive.

Precauții la utilizare

Medicamente care cresc riscul de angioedem

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

Medicamente care cresc riscul de hiperkaliemie

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu ramipril/hidroclorotiazidă poate să apară hiperkaliemia.

Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu și antagoniști de angiotensină II pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție atunci când ramipril/hidroclorotiazidă este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum sunt trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum este amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a ramipril/hidroclorotiazidă cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasemiei.

Ciclosporină

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

Heparina

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

Medicamente antihipertensive (cum sunt diureticele) și alte substanțe care pot scădea tensiunea arterială (de exemplu, nitrații, antidepressivele triciclice, anesteziicele, consumul cronic de alcool, baclofenul, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosinul, terazosinul): este de așteptat potențarea riscului de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru diuretice).

Simpatomimetice vasopresoare și alte substanțe (isoproterenol, dobutamină, dopamină, adrenalină, noradrenalină) care pot reduce efectul antihipertensiv al Hartil HCT: se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

În plus, efectul simpatomimeticelor vasopresoare poate fi atenuat de către hidroclorotiazidă.

Alopurinol, imunosupresoare, corticosteroizi, procainamidă, citostatice și alte substanțe care pot produce schimbări ale formulei sanguine: creștere a probabilității reacțiilor hematologice (vezi pct. 4.4).

Diureticele tiazidice pot crește riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate grave asociate tratamentului cu alopurinol, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Săruri de litiu: excreția litiului poate fi redusă de inhibitorii ECA și, de aceea, poate crește toxicitatea litiului. Concentrațiile plasmatice de litiu trebuie monitorizate. Administrarea concomitentă a diureticelor tiazidice cu litiu poate crește toxicitatea litiului și poate accentua toxicitatea crescută a litiului indusă deja de către inhibitorii ECA. De aceea, administrarea concomitentă a combinației de ramipril și hidroclorotiazidă cu litiu nu este recomandată.

Medicamente antidiabetice inclusiv insulina: pot să apară reacții de hiperglicemie.

Hidroclorotiazida poate atenua efectul medicamentelor antidiabetice. De aceea, se recomandă monitorizarea strictă a concentrației plasmatice a glucozei în faza inițială a administrării concomitente.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și acid acetilsalicilic: este de așteptat reducerea efectului antihipertensiv al Hartil HCT. De aceea, tratamentul concomitent cu inhibitori ECA și AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale și la risc de creștere a kaliemiei.

Anticoagulante orale: efectul anticoagulant poate fi scăzut de administrarea concomitentă cu hidroclorotiazida.

Corticosteroizi, ACTH, amfotericina B, carbenoxolona, cantități mari de băuturi alcoolice, laxative (în cazul administrării prelungite) și alte kaliuretice sau substanțe care scad kaliemia: creștere a riscului de hipokaliemie.

Preparate digitale, substanțe active care prelungesc intervalul QT și antiaritmice: poate crește toxicitatea care determină aritmie sau efectul antiaritmice scade în prezența dezechilibrului electrolitic (cum sunt hipokaliemia, hipomagneziemia).

Metildopa: este posibilă hemoliza.

Colestiramina sau alte substanțe schimbătoare de ioni administrate oral: absorbție redusă a hidroclorotiazidei. Administrarea diureticelor sulfonamidice trebuie să se facă cu cel puțin o oră înainte de sau la 4-6 ore după ingestia acestor medicamente.

Relaxante musculare curarizante: este posibilă intensificarea și prelungirea efectului de relaxare musculară.

Săruri de calciu și substanțe care cresc concentrația plasmatică de calciu: se anticipează creșterea concentrației plasmatice de calciu în cazul administrării concomitente cu hidroclorotiazida; de aceea este necesară monitorizarea strictă a concentrației plasmatice de calciu.

Carbamazepina: risc de hiponatremie, din cauza efectului aditiv cu hidroclorotiazida.

Substanțe de contrast pe bază de iod: în cazul unei deshidratări induse de diuretice, incluzând hidroclorotiazida, crește riscul unei disfuncții renale acute, mai ales în cazul utilizării unor substanțe de contrast care conțin cantități importante de iod.

Penicilina: hidroclorotiazida este excretată la nivelul tubilor distali și reduce excreția penicilinei.

Chinina: hidroclorotiazida reduce excreția chininei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea IECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA/Antagoniști ai Receptorilor Angiotensinei II (ARA II) în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale, oliguriei și hiperkaliemiei (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazida, în cazul unei expuneri prelungite în trimestrul al treilea al sarcinii, poate determina ischemie feto-placentară și risc de întârziere a creșterii. În plus au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie la nou-născuții care au fost expuși înainte de naștere. Hidroclorotiazida poate reduce volumul plasmatic ca și perfuzia feto-placentară.

Alăptarea

Hartil HCT este contraindicat în timpul alăptării.

Ramiprilul și hidroclorotiazida sunt excretate în laptele matern astfel încât efectele asupra sugarului sunt aceleași ca și cele în urma administrării unor doze terapeutice de ramipril și hidroclorotiazidă la femeile care alăptează. Din cauza datelor disponibile insuficiente nu este recomandată utilizarea ramiprilului în timpul alăptării și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Hidroclorotiazida este excretată în laptele matern. Utilizarea tiazidelor de către femeile care alăptează a fost asociată cu scăderea sau chiar suprimarea lactației. Pot să apară hipersensibilitate la substanțele active derivate din sulfonamide, hipokaliemie și icter nuclear. Datorită potențialului de a determina reacții adverse grave la sugarii alăptați a ambelor substanțe, trebuie luată o decizie fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul ținând cont de importanța tratamentului pentru mamă.

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

Unele reacții adverse (de ex. simptomele scăderii tensiunii arteriale cum sunt amețelile) pot afecta capacitatea de concentrare și de reacție a pacienților, de aceea acest lucru reprezintă un risc în situațiile când aceste abilități sunt importante (de exemplu, conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor). Acest lucru este mai evident mai ales la începutul tratamentului sau la schimbarea tratamentului cu alte substanțe. Nu se recomandă conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor timp de câteva ore după administrarea primei doze sau după creșterea dozei.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al combinației ramipril+hidroclorotiazidă include reacții adverse apărute ca urmare a hipotensiunii arteriale și/sau depleției volemică induse de creșterea diurezei. Ramiprilul poate determina tuse seacă, în timp ce hidroclorotiazida poate determina afectarea metabolismului glucozei, lipidelor și acidului uric. Cele două substanțe active au efecte inverse asupra concentrației plasmatice a potasiului. Reacțiile adverse grave includ angioedem sau reacții anafilactice, afectare a funcțiilor hepatică și renală, pancreatită, reacții cutanate severe și neutropenie/agranulocitoză.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Clasificarea reacțiilor adverse se realizează utilizând următoarea convenție:

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

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

| | Frecvente | Mai puțin frecvente | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
|--|-----------|--|-------------|--|
| <i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i> | | | | Cancer de piele non-melanom (carcinom bazocelular, carcinom cu celule scuamoase) |
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i> | | Scădere a numărului de leucocite, scădere a numărului de hematii, scădere a valorii hemoglobinei, anemie hemolitică, scădere a numărului de trombocite | | Insuficiență medulară, neutropenie incluzând agranulocitoză, pancitopenie, eozinofilie, hemoconcentrație în contextul depleției volemică |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> | | | | Reacții anafilactice sau anafilactoidice, atât la ramipril cât și la hidroclorotiazidă, creștere a titrului anticorpilor nucleari |
| <i>Tulburări endocrine</i> | | | | Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> | Control neadecvat al diabetului zaharat, scădere a toleranței la glucoză, creștere a glicemiei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale acidului uric, agravare a gutei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului și trigliceridelor induse de hidroclorotiazidă | Anorexie, scădere a poftei de mâncare Scădere a concentrației plasmatice de potasiu indusă de hidroclorotiazidă | Creștere a concentrației plasmatice de potasiu indusă de ramipril | Scădere a concentrației plasmatice a sodiului Glicozurie, alcaloză metabolică, hipocloremie, hipomagneziemie, hipercalcemie, deshidratare induse de hidroclorotiazidă |
| <i>Tulburări psihice</i> | | Stare depresivă, apatie, anxietate, nervozitate, tulburări ale somnului, incluzând somnolență | | Stare de confuzie, neliniște, tulburări de atenție |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | Cefalee, amețeli, | Vertij, parestezie, tremor, tulburări de echilibru, senzație de arsură, disgeuzie, ageuzie | | Ischemie cerebrală, incluzând accident vascular cerebral ischemic și atac ischemic tranzitor, afectare psihomotorie, parosmie |
| <i>Tulburări oculare</i> | | Tulburări de vedere, incluzând vedere încețoșată, conjunctivită | | Xantopsie, scădere a secreției lacrimare indusă de hidroclorotiazidă, efuziune coroidiană, glaucom secundar acut cu unghi închis și/sau miopie acută induse de hidroclorotiazidă |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare</i> | | Tinitus | | Tulburări de auz |
| <i>Tulburări cardiace</i> | | Ischemie miocardică, incluzând angină pectorală, tahicardie, | | Infarct miocardic |

| | | | | |
|---|----------------------|--|--|---|
| | | aritmie, palpitații, edeme periferice | | |
| <i>Tulburări vasculare</i> | | Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sincopă, eritem facial tranzitoriu | | Tromboză în contextul depleției volemice severe, stenoză vasculară, hipoperfuzie, sindrom Raynaud, vasculită |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | Tuse seacă, bronșită | Sinuzită, dispnee, congestie nazală | Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4) | Bronhospasm, inclusiv agravare a astmului bronșic Alveolită alergică, edem pulmonar non-cardiogen indus de hidroclorotiazidă |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | | Inflamație gastro-intestinală, tulburări digestive, disconfort abdominal, dispepsie, gastrită, greață, constipație Gingivită indusă de hidroclorotiazidă | Vărsături, stomatită aftoasă, glosită, diaree, dureri în partea superioară a abdomenului, xerostomie | Pancreatită (au fost raportate cazuri foarte rare cu sfârșit letal din cauza inhibitorilor ECA), creștere a concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor pancreatice, angioedem intestinal Sialoadenită indusă de hidroclorotiazidă |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i> | | Hepatită colestatică sau citolitică (foarte rar cu sfârșit letal), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice și/sau a concentrațiilor plasmatiche ale bilirubinei conjugate Calculi colecistici determinați de hidroclorotiazidă | | Insuficiență hepatică acută, icter colestatic, deteriorare hepatocelulară |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | | Angioedem: foarte rar obstrucția căilor respiratorii determinată de angioedem a avut sfârșit letal; dermatită psoriaziformă, | | Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pemfigus, psoriazis agravat, dermatită exfoliativă, reacție de fotosensibilitate, onicoliză, exantem sau |

| | | | | |
|---|-------------------|--|--|--|
| | | hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie, mai ales maculo-papulară, prurit, alopecie | | enantem pemfigoid sau lichenoid, urticarie Lupus eritematos sistemic indus de hidroclorotiazidă |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | | Mialgie | | Artralgie, spasme musculare Oboseală musculară, rigiditate musculară, tetanie indusă de hidroclorotiazidă |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> | | Insuficiență renală inclusiv insuficiență renală acută, creștere a volumului urinar, creștere a uremiei, creștere a creatininemiei | | Agravare a proteinuriei pre-existente Nefrită interstițială indusă de hidroclorotiazidă |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i> | | Impotență tranzitorie | | Scădere a libidoului, ginecomastie |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | Oboseală, astenie | Dureri toracice, febră | | |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cancer de piele non-melonom:

Pe baza datelor disponibile provenite din studii epidemiologice s-a observat o asociere dependentă de doza cumulativă între HCTZ și CPNM (vezi de asemenea pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța administrării ramiprilului a fost monitorizată la 325 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani, pe parcursul a două studii clinice. Cu toate că natura și severitatea evenimentelor adverse sunt similare cu cele întâlnite la adulți, frecvența următoarelor reacții adverse este mai mare la copii și adolescenți:

- Tahicardia, congestia nazală, rinita și conjunctivita sunt reacții adverse „frecvente” (adică $\geq 1/100$ și $< 1/10$) la copii și adolescenți și “mai puțin frecvente” (adică $\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la adulți.
- Tremorul și urticaria sunt reacții adverse „mai puțin frecvente” (adică $\geq 1/1000$ și $< 1/100$) la copii și adolescenți și “rare” (adică $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) la adulți.

Profilul general de siguranță pentru ramipril la copii și adolescenți nu diferă semnificativ de profilul de siguranță la adulți.

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 la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune arterială marcată, șoc), bradicardie, dezechilibru al balanței electrolitice, insuficiență renală, aritmie cardiacă, afectare a conștienței incluzând coma, convulsii cerebrale, pareză și ileus paralyticus. La pacienții predispuși (de ex. hiperplazie de prostată) supradozajul cu hidroclorotiazidă poate include retenție urinară acută.

Tratament

Pacientul trebuie atent monitorizat și tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Măsurile care pot fi luate includ detoxifiere primară (lavaj gastric, administrare de substanțe adsorbante) și măsuri care să refacă stabilitatea hemodinamică, incluzând administrarea de agonști alfa 1 adrenergici sau agonști ai angiotensinei II (angiotensinamide). Ramiprilatul, metabolitul activ al ramiprilului este eliminat în cantitate redusă din circulația generală prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți care acționează pe sistemul renină-angiotensină, inhibitori ai ECA și diuretice, ramipril și diuretice, codul ATC: C09BA05.

Mecanism de acțiune

Ramipril

Ramiprilatul, metabolitul activ al ramiprilului, inhibă enzima dipeptidilcarboxipeptidaza I (numită și enzima de conversie a angiotensinei I, kininaza II). În plasmă și țesuturi, această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în angiotensina II, un vasoconstrictor activ, precum și inhibarea degradării bradikininei, cu efect vasodilatator. Inhibarea formării angiotensinei II și inhibarea degradării bradikininei duce la vasodilatație.

Deoarece angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul determină reducerea eliberării aldosteronului. Răspunsul mediu la monoterapia cu inhibitori ECA a fost mai scăzut la populația hipertensivă aparținând rasei negre (afro-caribbeană) (în general, populație hipertensivă care prezintă concentrații plasmatiche mici de renină) decât la populația aparținând raselor care nu sunt de culoare.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul de acțiune prin care se exercită efectul antihipertensiv al tiazidelor diuretice nu este pe deplin cunoscut. Aceasta inhibă reabsorbția sodiului și clorului la nivelul tubilor distali. Creșterea excreției renale a acestor ioni este asociată cu creșterea volumului de urină (datorită legării osmotice a apei). Excreția potasiului și a magneziului este crescută, în timp ce excreția acidului uric este redusă. Mecanismul posibil de acțiune responsabil de efectul antihipertensiv poate fi: schimbarea balanței sodiului, reducerea volumului extracelular al apei și a volumului plasmatic, modificări ale rezistenței vasculare renale sau reducerea răspunsului la noradrenalină și angiotensină II.

Efecte farmacodinamice

Ramipril

Utilizarea ramiprilului determină o reducere semnificativă a rezistenței arteriale periferice. În mod normal nu se semnalează schimbări semnificative ale debitului plasmatic renal și ale ratei de filtrare glomerulară. Administrarea comprimatelor de ramipril la pacienții hipertensivi determină o reducere a tensiunii arteriale, atât în poziție ortostatică cât și în clinostatism, fără o creștere compensatorie a pulsului. La majoritatea pacienților efectul antihipertensiv este evident în decurs de 1-2 ore de la administrarea unei doze unice orale. Efectul maxim este atins după 3-6 ore de la administrarea orală. Efectul antihipertensiv se menține, în general, cel puțin 24 ore de la administrarea unei doze unice. Efectul antihipertensiv maxim este atins în decurs de 3-4 săptămâni de administrare continuă. S-a demonstrat că efectul antihipertensiv se menține în timpul unui tratament de lungă durată de 2 ani.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu determină o creștere de rebound marcată a tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazidă

Efectul diuretic al hidroclorotiazidei începe după aproximativ 2 ore de la administrare, efectul maxim fiind atins după 4 ore; efectul se menține timp de 6-12 ore.

Efectul antihipertensiv se instalează după 3-4 zile de la inițierea tratamentului, menținându-se până la 1 săptămână de la întreruperea acestuia.

Efectul de scădere a tensiunii arteriale este însoțit de o creștere redusă a ratei de filtrare glomerulară, a rezistenței vasculare renale și a activității reninei plasmatice.

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea concomitentă de ramipril și hidroclorotiazidă

În cadrul studiilor clinice, combinația a avut efecte de reducere a hipertensiunii arteriale mai puternice decât fiecare componentă administrată în monoterapie. Administrarea ramiprilului în asociere cu hidroclorotiazida tinde spre o ușoară reducere a excreției de potasiu indusă de administrarea de tiazide, probabil din cauza blocadei sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Combinația unui inhibitor ECA cu un diuretic tiazidic produce un efect sinergic și scade riscul hipokaliemiei provocate de diureticul administrat în monoterapie.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) conform datelor din studiile clinice:

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

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

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

cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Cancer de piele non-melanom:

Pe baza datelor disponibile provenite din studii epidemiologice s-a observat o asociere dependentă de doza cumulativă între HCTZ și CPNM. Un studiu a inclus o populație compusă din 71533 de cazuri de CBC și 8629 de cazuri de CCS, analizate comparativ cu 1430833 de cazuri și respectiv 172462 de cazuri din populația martor. Utilizarea dozelor mari de HCTZ (≥ 50000 mg cumulativ) a fost asociată cu raportul riscurilor (OR) ajustat de 1,29 (interval de încredere 95%: 1,23 -1,35) pentru CBC și de 3,98 (interval de încredere 95%: 3,68-4,31) pentru CCS. A fost observată o relație doză cumulativă-răspuns pentru ambele forme de cancer de piele (CBC și CCS). Un alt studiu a arătat o posibilă asociere între cancerul buzelor (CCS) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer al buzelor au fost analizate comparativ cu 63067 cazuri din populația martor, folosind o strategie de eșantionare bazată pe risc. A fost demonstrată o relație doză cumulativă-răspuns cu OR ajustat de 2,1 (interval de încredere 95%: 1,7-2,6) pentru utilizatorii care au luat vreodată hidroclorotiazidă, crescând până la OR 3,9 (3,0 4,9) pentru utilizare de doze mari (aproximativ 25000 mg) și OR 7,7 (5,7-10,5) pentru cea mai mare doză cumulativă (aproximativ 100000 mg) (vezi de asemenea pct. 4.4).

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, placebo controlat care a inclus 244 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani cu hipertensiune arterială (73% hipertensiune arterială esențială), pacienților li s-au administrat doze mici, medii sau mari de ramipril, în funcție de greutatea corporală, pentru a atinge concentrațiile plasmatice de ramiprilat corespunzătoare celor administrate adulților, respectiv doze de 1,25 mg, 5 mg și 20 mg. După 4 săptămâni, ramiprilul a fost ineficace din punct de vedere al criteriului de evaluare final de scădere a tensiunii arteriale sistolice, dar la dozele cele mai mari tensiunea arterială diastolică a fost scăzută. Ambele doze de ramipril, respectiv cele medii și cele mari, au indus o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât sistolice cât și diastolice, la copii cu hipertensiune arterială confirmată.

Acest efect nu a fost atins în cele 4 săptămâni de creștere a dozei, în cadrul unui studiu dublu orb, efectuat la 218 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani (75% hipertensiune arterială esențială), iar valorile tensiunii arteriale, atât sistolice cât și diastolice, au prezentat un rebound modest, nesemnificativ statistic față de valorile inițiale, la toate cele trei concentrații de doze de ramipril, respectiv doze mici (0,625 mg-2,5 mg), doze medii (2,5 mg-10 mg) sau doze mari (5 mg-20 mg) stabilite în funcție de greutatea corporală. Ramiprilul nu a avut un răspuns liniar la populația pediatrică studiată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ramipril

Absorbție

Ramiprilul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal, după administrarea orală; concentrația plasmatică maximă este atinsă în mai puțin de o oră. Cel puțin 56% din ramiprilul administrat este absorbit, așa cum rezultă din determinările prin recuperarea substanței marcate radioactiv din urină, iar prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal nu influențează absorbția. Biodisponibilitatea metabolitului activ -ramiprilat- este de 45% după administrarea orală de doze de 2,5 mg și 5 mg ramipril.

Concentrația plasmatică maximă a ramiprilatului, unicul metabolit activ al ramiprilului, este atinsă în 2-4 ore după administrarea ramiprilului. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a ramiprilatului după administrarea unei doze zilnice unice uzuale de ramipril este atinsă după 4 zile de tratament.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a ramiprilului este de 73% și a ramiprilatului de 56%.

Metabolizare

Ramiprilul este aproape complet metabolizat la ramiprilat și la esterul diketopiperazină, acid diketopiperazinic precum și la glucuroconjugăți de ramipril și ramiprilat.

Eliminare

Eliminarea metaboliților se face în principal pe cale renală. Concentrația plasmatică a ramiprilatului scade într-o manieră polifazică. Din cauza legăturii puternice la nivelul ECA și a disocierii lente, ramiprilatul are o fază terminală prelungită la concentrații plasmatică foarte mici.

După administrarea de doze zilnice repetate, timpul de înjumătățire plasmatică al ramiprilatului a fost de 13-17 ore la doze de 5 mg-10 mg și mai lung pentru dozele mai mici de 1,25 mg-2,5 mg. Această diferență este dată de capacitatea saturabilă de legare a enzimei de ramiprilat.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Excreția renală a ramiprilatului este redusă la pacienții cu disfuncție renală, iar clearance-ul ramiprilatului este proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceste rezultate duc la creșterea concentrațiilor plasmatică ale ramiprilatului, deoarece acestea scad mai lent față de pacienții cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu disfuncție hepatică metabolizarea ramiprilului la ramiprilat este întârziată din cauza diminuării activității esterazelor hepatice și concentrația plasmatică de ramipril crește în cazul acestor pacienți. Totuși, concentrația plasmatică maximă la acești pacienți nu este diferită de cea observată la pacienții cu funcție hepatică normală.

Alăptarea:

Administrarea unei doze orale unice de 10 mg ramipril a determinat o concentrație nedetectabilă în laptele matern. Cu toate acestea, efectul administrării unor doze repetate nu este cunoscut.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al ramiprilului a fost studiat la 30 pacienți copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 2-16 ani, având greutatea corporală ≥ 10 kg. După administrarea unor doze de 0,05 până la 0,2 mg/kg, ramiprilul a fost rapid și extensiv metabolizat la ramiprilat. Concentrația plasmatică maximă a ramiprilatului a fost atinsă în mai puțin de 2-3 ore. Clearance-ul ramiprilatului a fost corelat în mare măsură cu logaritmul greutății corporale ($p < 0,01$) precum și cu doza ($p < 0,001$). Clearance-ul și volumul de distribuție crește cu vârsta pentru fiecare grupă de doze. La copii, în cazul administrării dozei de 0,05 mg/kg, se ating aceleași nivele de expunere ca și cele observate la adulții tratați cu ramipril în doză de 5 mg. Administrarea dozei de 0,2 mg/kg la copii are ca rezultat o expunere la valori mai mari decât cele observate în cazul administrării dozei maxime zilnice recomandate la adulți, de 10 mg.

Hidroclorotiazidă:

Absorbție

După administrarea orală a hidroclorotiazidei, 70% este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în mai puțin de 1,5-5 ore.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 40%.

Metabolizare

Hidroclorotiazida este metabolizată hepatic în proporție foarte mică.

Eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată aproape complet ($>95\%$) sub formă nemodificată pe cale renală; un procent de 50 – 70% din doza unică orală este eliminat în mai puțin de 24 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5-6 ore.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Excreția renală a hidroclorotiazidei este redusă la pacienții cu disfuncție renală iar clearance-ul hidroclorotiazidei este proporțional cu cel al creatininei. Acest lucru duce la concentrații plasmatice mari ale hidroclorotiazidei, care scad mai lent comparativ cu cele ale subiecților cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

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

Ramipril și hidroclorotiazidă

Administrarea combinației de ramipril cu hidroclorotiazidă nu influențează biodisponibilitatea acestora. Combinația poate fi considerată bioechivalentă cu componentele individuale.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolani și șoareci, administrarea combinației de ramipril și hidroclorotiazidă nu a prezentat o toxicitate acută, la doze până la 10000 mg/kg. Studiile efectuate cu doze repetate administrate la șobolani și maimuțe au pus în evidență numai un dezechilibru al balanței electrolitice.

Nu au fost efectuate studii privind mutagenitatea și carcinogenitatea cu combinația de ramipril și hidroclorotiazidă, dar studiile cu componentele individuale nu au pus în evidență vreun risc.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri au pus în evidență o toxicitate mai mare a combinației decât cea corespunzătoare fiecărei componente în parte, dar niciun studiu nu a pus în evidență efectele teratogene ale combinației.

S-a observat o deteriorare renală ireversibilă la șobolanii foarte tineri cărora li s-a administrat o doză unică de ramipril.

6 PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E 464)
Crospovidonă tip A (E 1202)
Celuloză microcristalină
Stearilfumarat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale de păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al a câte 2 x 14 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4312/2012/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNTOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Septembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Februarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024