

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Ampril® HL 2,5 mg/12,5 mg tableta

Ampril® HD 5 mg/25 mg tableta

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg tableta

1 tabletë përmban 2,5 mg ramipril dhe 12,5 mg hidroklorotiazid.

Ampril HD 5 mg/25 mg tableta

1 tabletë përmban 5 mg ramipril dhe 25 mg hidroklorotiazid.

Ekscipientë-t me efekte të njohura:

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg tableta

1 tabletë përmban 61,28 mg laktozë.

Ampril HD 5 mg/25 mg tableta

1 tabletë përmban 122,56 mg laktozë.

Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Tabletë.

Tabletat Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg: tableta me ngjyrë të bardhë kah nuancat e së bardhës, në formë kapsule, të pa mbështjella, të rrafshëta, me vizë në mes në njërin anë, të shënuara me "12.5". Viza në mes ka qëllim vetëm për të lehtësuar thyerjen për lehtësim të gëlltitjes dhe jo për ta ndarë atë në dy doza të barabarta.

Tabletat Ampril HD 5 mg/25 mg: tableta me ngjyrë të bardhë kah nuancat e së bardhës, në formë kapsule, të pa mbështjella, të rrafshëta, me vizë në mes në njërin anë, të shënuara me "25". Tableta nuk mund të ndahet në doza të barabarta.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Trajtimi i hipertensionit.

Ky kombinim me dozë fikse indikohet te pacientët tek të cilët presioni i gjakut nuk kontrollohet në mënyrë adekuate vetëm me ramipril apo vetëm me hidroklorotiazid.

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Dozimi

Të rriturit

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Doza duhet të individualizohet sipas profilit të pacientit (shiko seksionin 4.4) dhe kontrollimit të presionit të gjakut. Administrimi i kombinimit të fiksuar të ramiprilit dhe hidroklorotiazidit zakonisht rekomandohet pas titrimit të dozimit me një nga komponentët individual.

Ampril HL dhe Ampril HD duhet të fillohet me dozën më të ulët në dispozicion. Nëse është e domosdoshme, doza mund të rritet në mënyrë progresive për të arritur presionin e synuar të gjakut; dozat maksimale të lejuara janë 10 mg ramipril dhe 25 mg hidroklorotiazid në ditë.

Grupet e veçanta të popullatës

Pacientët që trajtohen me diuretikë

Te pacientët që trajtohen njëkohësisht me diuretikë, rekomandohet që të kihet kujdes meqë mund të paraqitet hipotensioni me të filluar trajtimin. Duhet pasur në konsideratë zvogëlimin e dozës së diuretikut apo ndërprerjen e diuretikut para fillimit të trajtimit me Ampril HL dhe Ampril HD. Nëse nuk është e mundur ndërprerja, rekomandohet që trajtimi të fillohet me dozën më të vogël të mundshme të ramipril (1,25 mg në ditë) në kombinim të lirë. Rekomandohet që më pas kalimi të bëhet në dozën fillestare prej jo më shumë se 2,5 mg ramipril/12,5 mg hidroklorotiazid.

Pacientët me dëmtim renal

Ampril HL dhe Ampril HD kundërintikohen në rastet e dëmtimit të rëndë renal për shkak të komponentit hidroklorotiazid (klirensi i kreatinës < 30 ml/min) (shiko seksionin 4.3). Për pacientët me funksion të dëmtuar renal mund të jetë e nevojshme reduktimi i dozës së Ampril HL dhe Ampril HD. Pacientët me nivele të klirensit të kreatinës ndërmjet 30 dhe 60 ml/min duhet të trajtohen vetëm me kombinimin e dozës fikse më të ulët të ramipril dhe hidroklorotiazid pas administrimit të ramipril si të vetëm. Dozat maksimale të lejuara janë 5 mg ramipril dhe 25 mg hidroklorotiazid në ditë.

Pacientët me dëmtim hepatic

Te pacientët me dëmtim të lehtë deri tek ai mesatar hepatic, trajtimi me Ampril HL dhe Ampril HD duhet të fillohet vetëm nën përkujdesje të afërt mjekësore dhe dozat ditore maksimale janë 2,5 mg ramipril dhe 12,5 mg hidroklorotiazid. Ampril HL dhe Ampril HD kundërintikohen në rastet e dëmtimit të rëndë (shiko seksionin 4.3).

Pacientët e moshuar

Dozat fillestare duhet të jenë më të ulëta dhe titrimi i dozave pasuese duhet të jetë më gradual për shkak të mundësisë më të madhe për efekte të padëshirueshme posaçërisht te pacientët në moshë të shtyrë dhe fizikisht të dobët.

Popullata pediatrike

Ampril HL dhe Ampril HD nuk rekomandohet për përdorim te fëmijët dhe adoleshentët nën moshën 18 vjeçare për shkak të pamjaftueshmërisë së të dhënave lidhur me sigurinë dhe efikasitetin.

Metoda e administrimit

Përdorim oral

Rekomandohet që Ampril HL dhe Ampril HD të merret një herë në ditë, në të njëjtën kohë të ditës, zakonisht në mëngjes.

Ampril HL dhe Ampril HD mund të merret para shujtës, gjatë shujtës apo pas saj, pasi që marrja e ushqimit nuk e ndryshon biodisponueshmërinë e tij (shiko seksionin 5.2).

Ampril HL dhe Ampril HD duhet të gjëllitet me lëng. Nuk duhet të përthepet apo të shtypet.

4.3 Kundër-indikacionet

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

- Hipersensitivitet në substancat aktive apo në ndonjërin nga inhibitorët tjerë ACE (Enzima Konvertuese e Angitensinës), hidroklorotiazid, diuretikët tjerë tiazid, sulfonamidet apo në ndonjërin nga ekscipientët e listuar në seksionin 6.1.
- Të kaluar me angioedemë (të trashëguar, idiopatike apo për shkak të angioedemës së mëparshme me inhibitorë ACE apo AIIRA-t).
- Trajtimet ekstraporeale që çojnë në kontakt të gjakut me sipërfaqe të ngarkuara negativisht (shiko seksionin 4.5).
- Arterio stenoze bilaterale renale të konsiderueshme dhe arterio stenoze renale në një veshkë të vetme funksionale.
- Tremujorin e dytë apo të tretë të shtatzënisë (shiko seksionet 4.4 and 4.6).
- Ushqyerjes me gji (shiko seksionin 4.6).
- Dëmtim i rëndë i funksionit renal me pastrim të kreatininës nën 30 ml/min te pacientët që nuk janë dializë.
- Çrregullimet e elektrolitëve që janë klinikisht relevante të cilat mund të përkeqësohen pas trajtimit me Ampril HL dhe Ampril HD (shiko seksionin 4.4).
- Dëmtimet e rënda të funksionit të mëlçisë, encefalopatia hepatike.
- Përdorimi i njëkohshëm i Ampril HL dhe Ampril HD me produkte mjekësore që përmbajnë aliskiren kundërpikohet te pacientët me diabet melit apo dëmtim renal (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (shiko seksionet 4.5 dhe 5.1).
- Aplikimi i njëkohshëm i terapisë me sakubitritil/valsartan. Ampril HL dhe Ampril HD nuk guxon të fillohet më herët se 36 orë pas dozës së marrë të sakubitritil/valsartanit (shihni gjithashtu seksionet 4.4 dhe 4.5).

4.4 Paralajmërimet dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Grupet e veçanta të popullatës

Shtatzënia: inhibitorët ACE si ramiprili, apo Antagonistët e Receptorëve Angiotensin II (AIIRA-t) nuk duhet filluar gjatë shtatzënisë. Përveç nëse terapia e vazhduar me inhibitorë ACE/AIIRA-t konsiderohet thelbësore, pacientët që planifikojnë të mbesin shtatzënë duhet të kalojnë në trajtime alternative anti-hipertenzive për të cilat është vërtetuar profili i sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur diagnostifikohet shtatzënia, trajtimi me inhibitorë ACE/AIIRA-t duhet të ndërpritet menjëherë, dhe nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet terapia alternative (shiko seksionet 4.3 dhe 4.6).

Pacientët me rrezikshmëri të veçantë nga hipotensioni

Pacientët me sistem renin-angiotensin-aldosteron të aktivizuar fuqishëm

Pacientët me sistem renin-angiotensin-aldosteron të aktivizuar fuqishëm janë në rrezik nga rënia e theksuar akute e presionit të gjakut dhe përkeqësimi i funksionit renal për shkak të inhibimit ACE, posaçërisht kur inhibitori ACE apo diuretiku i njëkohshëm jepet për herë të parë apo në rritjen e parë të dozës.

Aktivizimi i konsiderueshëm i sistemit renin-angiotensin-aldosteron është i pritshëm dhe është e domosdoshme mbikëqyrja mjekësore duke përfshirë monitorimin e presionit të gjakut, për shembull te:

- pacientët me hipertension të rëndë
- pacientët me dështim të dekompenzuar kongjestiv të zemrës
- pacientët me bllokim të hyrjes apo daljes në ventrikulën e majtë që është relevante në aspektin hemodinamik (p.sh. stenoza e valvulës së aortës apo mitrale)
- pacientët me stenoze arteriale unilaterale renale me veshkën e dytë funksionale
- pacientët te të cilët ekziston apo mund të zhvillohet shterimi i lëngjeve apo kripës (duke përfshirë pacientët me diuretikë)
- pacientët me cirrozë të mëlçisë dhe/ose ascites
- pacientët që i nënshtrohen operimeve të mëdha apo gjatë anestezionit me agjentë që shkaktojnë hipotension.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Në përgjithësi, rekomandohet që të korrigjohet dehidrimi, hipovolemia apo shterimi i kripës para fillimit të trajtimit (te pacientët me dështim të zemrës, megjithatë veprimi i tillë korrigjues duhet të shqyrtohet me kujdes kundrejt rrezikut nga mbingarkesa e vëllimit).

Operimi

Rekomandohet që trajtimi me inhibitorë të enzimës konvertuese të angiotensinës siç janë ramiprili të ndërpritet një ditë para operimit në rastet kur është e mundshme.

Pacientët në rrezik të iskemisë kardiake apo cerebrale në rast të hipotensionit akut

Faza fillestare e trajtimit kërkon mbikëqyrje të veçantë mjekësore.

- Hiperaldosteronizmi primar

Kombinimi ramipril + hidroklorotiazid nuk paraqet zgjedhje për trajtim për hiperaldosteronizmin primar. Nëse ramipril + hidroklorotiazid përdoret te pacientët me hiperaldosteronizëm primar, atëherë kërkohej monitorim i kujdesshëm i nivelit të kaliumit në plazmë.

- Pacientët e moshuar

Shiko seksionin 4.2

- Pacientët me sëmundje të mëlçisë

Çrregullimet në elektrolite për shkak të terapisë me diuretik duke përfshirë hidroklorotiazidin mund të shkaktojnë encefalopati hepatike te pacientët me sëmundje të mëlçisë.

Monitorimi i funksionit renal

Funksioni renal duhet të vlerësohet para dhe gjatë trajtimit dhe duhet të rregullohet dozimi posaçërisht në javët fillestare të trajtimit. Monitorim veçanërisht i kujdesshëm është i nevojshëm te pacientët me dëmtim renal (shiko seksionin 4.2). Ekziston rreziku i dëmtimit të funksionit renal, posaçërisht te pacientët me dështim kongjektiv të zemrës apo pas transplantimit renal apo me sëmundje renovaskulare duke përfshirë pacientët me stenoze arteriale unilaterale renale hemodinamikisht relevante.

Dëmtimi renal

Te pacientët me sëmundje renale, tiazidet mund të precipitojnë uremi. Efektet e përmbledhura të substancës aktive mund të zhvillohen te pacientët me funksion të dëmtuar renal. Nëse dëmtimi renal progresiv bëhet i dukshëm, siç tregohet me rritje të nitrogjenit jo-proteinik, rivlerësimi i kujdesshëm i terapisë është i domosdoshëm duke marrë në konsideratë ndërprerjen e terapisë me diuretikë (shiko seksionin 4.3).

Mosbalancimi i elektroliteve

Sikur për çdo pacient që merr terapi me diuretikë, përcaktimi periodik i elektroliteve në serum duhet të bëhet në intervale të përshtatshme. Tiazidet, duke përfshirë hidroklorotiazidin, mund të shkaktojnë mosbalancim të lëngjeve apo elektroliteve (hipokalemi, hiponatremi dhe alkalozë hipokloremike). Edhe pse hipokalemi mund të zhvillohet me përdorimin e diuretikëve tiazid, terapia e njëkohshme me ramipril mund të zvogëlojë hipolakeminë e nxitur nga diuretikët. Rreziku nga hipokalemi është më i larti te pacientët me cirrozë të mëlçisë, te pacientët që përjetojnë diurezë të shpejtë, te pacientët që janë duke marrë elektrolite joadekuate dhe te pacientët që marrin terapi të njëkohshme me kortikosteroide apo ACTH (shiko seksionin 4.5). Matja e parë e niveleve të kaliumit në plazmë duhet të bëhet gjatë javës së parë pas fillimit të trajtimit. Nëse vërehen nivele të ulëta të kaliumit, është i nevojshëm korrigjimi.

Mund të paraqitet hiponatremia dilucionale. Reduktimi në nivele të natriumit mund të jetë fillimisht josimptomatik, prandaj analizat e rregullta janë thelbësore. Analizat duhet të jenë më të shpeshta te pacientët e moshuar dhe ata cirrotik.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Tiazidet janë treguar se rrisin ekskretimin urinar të magnezit, gjë që mund të rezultojë në hipomagnezemi.

Monitorimi i elektrolitëve: Hiperkalemi

ACE inhibitorët mund të shkaktojnë hiperkalemi sepse inhibojnë lirimën e aldosteronit. Efekti zakonisht nuk është i rëndësishëm te pacientët me funksion normal të veshkave. Pacientët të cilët kanë rrezik nga zhvillimi i hiperkalemisë përfshijnë ata me insuficiencë të veshkave, moshën prej (> 70 vjet), diabetin melitus të pakontrolluar ose ata të cilët përdorin kripëra të kaliumit, diuretikë të cilët përmbajnë kalium dhe supstanca të tjera aktive të cilat rritin kaliumin në plazmë ose ata që marrin materie të tjera aktive të ndërlidhura me rritjen e kaliumit në serum (p.sh. heparinë, trimetoprim ose ko-trimoksazol, gjithashtu të njohur si trimetoprim/sulfametoksazol dhe posaçërisht antagonistët e aldosteronit ose bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës) ose gjendjet siç është dehidratimi, dekompenzimi akut i zemrës, acidoza metabolike. Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës duhet të përdoren me kujdes te pacientët të cilët marrin ACE inhibitorë, kurse kaliumi në serum dhe funksioni i veshkave duhet të mbikëqyren (shihni seksionin 4.5).

Monitorimi i elektrolitëve: Hiponatremia

Sindroma e Hormonit të Papërshtatshëm Anti-diuretik (SIADH) dhe hiponatremia pasuese janë vërejtur te disa pacientë të trajtuar me ramipril. Rekomandohet që nivelet e natriumit në serum të monitorohen rregullisht te të moshuarit dhe pacientët e tjerë me rrezikshmëri nga hiponatremia.

Encefalopatia hepatike

Çrregullimet e elektrolitëve për shkak të terapisë me diuretikë duke përfshirë hidroklorotiazidin, mund të shkaktojnë encefalopati te pacientët me sëmundje të mëlçisë. Trajtimi duhet të ndërpritet menjëherë në rast të encefalopatisë hepatike.

Hiperkalkemia

Hidroklorotiazidi stimulon riabsorbimin renal të kalciumit dhe mund të shkaktojë hiperkalkemi. Ajo mund të interferojë me analizat për funksionin paratiroid.

Ndjeshmëria/angioedema

Angioedema është raportuar te pacientët e trajtuar me inhibitorë ACE duke përfshirë ramiprilin (shiko seksionin 4.8).

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me sakubitil/valsartan është i kontrainskuar për shkak të rrezikut nga angioedema. Trajtimi me sakubitil/valsartan nuk guxon të fillohet para 36 orëve pas dozës së fundit të ramipril/hidroklorotiazidit. Trajtimi me ramipril/ hidroklorotiazid nuk guxon të fillohet para 36 orëve nga doza e fundit e sakubitil/valsartanit (shihni seksionet 4.3 dhe 4.5).

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me racecadotril, mTOR (inhibitorë të gjitarëve rapamicina) (p.sh. temsirolimus, everolimus, sirolimus) dhe vildagliptin mund të shkaktojë rrezik të shtuar nga angioedema (p.sh. enjtja e rrugëve të frymëmarrjes ose gjuhës, me ose pa dëmtime respiratore (shihni seksionin 4.5). Duhet patur kujdes te aplikimi i racecadotril, mTOR inhibitorët (p.sh. sirolimusi, everolimusi, temsirolimusi) dhe vildagliptina te pacientët të cilët marrin ACE inhibitorë.

Në rast të angioedemës, Ampril HL dhe Ampril HD duhet të ndërpritet.

Terapia emergjente duhet të fillohet menjëherë. Pacientët duhet të mbahen nën vëzhgim për së paku 12 deri 24 orë dhe duhet të lëshohen pas shërimit të plotë të simptomave.

Angioedema intestinale është raportuar te pacientët e trajtuar me inhibitorë ACE duke përfshirë Ampril HL dhe Ampril HD (shiko seksionin 4.8). Te këta pacientë janë paraqitur dhembje abdominale (me ose pa nauze apo vjellje). Simptomat e angioedemës intestinale janë shëruar pas ndërprerjes së inhibitorëve ACE.

Reaksionet anafilaktike gjatë desentizimit

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Gjasat dhe niveli i reaksioneve anafilaktike dhe anafilaktoide ndaj helmit të insekteve dhe alergjenëve tjerë janë rritur me inhibim të ACE. Ndërprerja e përkohshme e Ampril HL dhe Ampril HD duhet të merret në konsideratë para desentizimit.

Neutropenia/agranulocitoza

Neutropenia/agranulocitoza janë vërejtur rrallë dhe është raportuar gjithashtu depresioni i palcës së eshtrave. Rekomandohet që të monitorohet numri i qelizave të bardha të gjakut për të mundësuar detektimin e leukopenisë së mundshme. Këshillohet një monitorim më i shpeshtë në fazën fillestare të trajtimit dhe te pacientët me funksion renal të dëmtuar, ata me sëmundje të njëkohshme të kolagenit (p.sh. lupus eritematoza apo skleroderma), dhe te të gjitha ata që trajtohen me produkte tjera mjekësore që mund të shkaktojnë ndryshime në pasqyrën e gjakut (shiko seksionet 4.5 dhe 4.8).

Derdhja koroidale, miopia akute dhe glaukoma sekondare e këndit të mbyllur

Barnat e sulfonamidit ose derivateve të sulfonamidit mund të shkaktojnë reagim idiosinkrat që rezulton me derdhje koroidale me defekt të fushës së shikimit, shkurtpamësi kalimtare dhe glaukomë akute të këndit të mbyllur. Simptomat përfshijnë fillimin akut të zvogëlimit të mprehtësisë së shikimit apo dhembje okulare dhe këto zakonisht paraqiten brenda orëve deri disa javë nga fillimi i marrjes së barit. Glaukoma akute me kënd të mbyllur mund të çojë në humbje të përhershme të të pamurit. Trajtimi primar është ndërprerja e marrjes së barit sa më parë që është e mundur. Mund të jetë e nevojshme që të merren në konsideratë trajtimet e menjëhershme mjekësore apo kirurgjike nëse presioni intraokular mbetet i pakontrolluar. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e glaukomës akute me kënd të mbyllur mund të përfshijnë të kaluar me alergji në sulfonamide apo penicilinë.

Dallimet etnike

Inhibitorët ACE shkaktojnë shkallë më të lartë të angioedemës te pacientët me ngjyrë sesa te ata pa ngjyrë.

Sikur me inhibitorët tjerë ACE, ramiprili mund të jetë më pak efikas në uljen e presionit të gjakut te personat me ngjyrë sesa te ata pa ngjyrë, me siguri për shkak të prevalencës më të lartë të hipertensionit me nivel të ulët renin te popullata e zezë hipertenzive.

Atletët

Hidroklorotiazidi mund të shkaktojë rezultate pozitive analitike në testimet anti-doping.

Efektet metabolike dhe endokrine

Terapia me tiazide mund të dobësoj tolerancën e glukozës. Te pacientët diabetik mund të jenë të nevojshme rregullimet e dozës së insulinës apo agjentëve hipoglikemik oral. Diabeti melit latent mund të bëhet i dukshëm gjatë trajtimit me terapi tiazide.

Rritja e niveleve të kolesterolit dhe triglicerideve është lidhur me terapi me diuretik tiazid.

Mund të paraqitet hiperurikemia apo podagra (frank gout) mund të precipitohet te disa pacientë që marrin terapi me tiazide.

Kollitja

Kollitja është raportuar me përdorimin e inhibitorëve ACE. Në mënyrë karakteristike, kollitja është joproduktive, e vazhdueshme dhe shërohet pas ndërprerjes së terapisë. Kollitja e nxitur nga inhibitorët ACE duhet të konsiderohet si pjesë e diagnozës diferenciale të kollitjes.

Tjera

Reaksionet në ndjeshmëri mund të paraqiten te pacientët me ose pa të kaluar me alergji apo astmë bronkiale.

Është raportuar mundësia e përkeqësimit apo aktivizimit të lupus eritematozës sistematike.

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Ka dëshmi që përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE, bllokuesve të receptorëve angiotensin II apo aliskirenit rritë rrezikun e hipotensionit, hiperkalemisë dhe rënies së funksionit renal (duke përfshirë dështimin akut renal). Prandaj nuk rekomandohet bllokimi i dyfishtë i RAAS përmes përdorimit të kombinuar të inhibitorëve ACE, bllokuesve të receptorëve angiotensin II apo aliskirenit (shiko seksionet 4.5 dhe 5.1).

Nëse terapia me bllokim të dyfishtë konsiderohet absolutisht e nevojshme, kjo duhet të bëhet vetëm nën mbikëqyrjen e specialistit dhe duhet t'i nënshtrohet monitorimit të shpeshtë të kujdesshëm të funksionit renal, elektrolitëve dhe presionit të gjakut.

Inhibitorët ACE dhe bllokuesit e receptorëve angiotensin II nuk duhet të merren në të njëjtën kohë te pacientët me nefropati diabetike.

Kanceri jomelanom i lëkurës

Rreziku i shtuar nga kanceri jomelanom i lëkurës (NMSC) [karcinoma e qelizave bazale (BCC) dhe karcinoma e qelizave skuamoze (SCC)] me rritjen e dozës kumulative të ekspozimit ndaj hidroklorotiazidit (HCTZ) është vërejtur në dy studime epidemiologjike të mbështetura në Regjistrin Nacional Danez të Kancerit.

Efkti fotosenzibilizues HCTZ mund të veprojë si mekanizëm i mundshëm për NMSC.

Pacientët të cilët marrin HCTZ duhet të informohen për rrezikun NMSC dhe të këshillohen që rregullisht të verifikojnë lëkurën për lezionet e reja dhe menjëherë të raportojnë të gjitha lezionet e dyshimta në lëkurë. Masat preventive të mundshme siç janë ekspozimi i kufizuar ndaj dritës së diellit dhe rrezeve UV dhe, në rast të ekspozimit, pacienëve duhet t'u këshillohet mbrojtja adekuate për të reduktuar rrezikun nga kanceri i lëkurës. Lezionet e dyshimta në lëkurë duhet menjëherë të testohen potencialisht, duke përfshirë ekzaminimet histologjike të biopsisë. Përdorimi i HCTZ mundet gjithashtu të jetë i nevojshëm të shqyrtohet tek pacientët të cilët kanë përjetuar NMSC paraprake (shih gjithashtu seksionin 4.8).

Ky bar përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla të trashëguara të mostolerimit të galaktozës, deficiencë totale të laktazës apo keqabsorbim të glukozës-galaktozës nuk duhet të marrin këtë bar.

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, respektivisht, në esencë është 'pa natrium'.

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Të dhënat nga eksperimentet klinike kanë treguar që bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) përmes përdorimit të kombinuar të inhibitorëve ACE, bllokuesve të receptorëve angiotensin II apo aliskirenit është lidhur me shpeshtësi më të lartë të ngjarjeve negative siç janë hipotensioni, hiperkalemia dhe zvogëlimi i funksionit renal (duke përfshirë dështimin akut renal) krahasuar me përdorimin e agjentit të vetëm veprues në RAAS (shiko seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Kombinimet e kundërindikuar

Aplikimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me sakubitril/valsartan është i kontraindikuar, sepse kjo rrit rrezikun nga angioedema (shihni seksionet 4.3 dhe 4.4).

Trajtimet ekstraporeale që çojnë në kontaktin e gjakut me sipërfaqe të ngarkuara negativisht siç janë dializa apo hemofiltrimi me membrana të caktuar me fluks të lartë (p.sh. membrana poliakrilonitril) dhe aferezë të lipoproteinave me densitet të ulët me dekstran sulfat për shkak të rritjes së rrezikshmërisë nga reaksionet e rënda anafilaktoidë (shiko seksionin 4.3). Nëse kërkohet trajtimi i tillë, duhet marrë në konsideratë përdorimin e llojit të ndryshëm të membranës për dializë apo klasit të ndryshëm të agjentit hipertenziv.

Paralajmërimet për përdorim

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Kripërat e kaliumit, heparini, diuretikët mbajtës të kaliumit dhe substancat tjera aktive që rrisin kaliumin në plazmë (duke përfshirë antagonistët e Angiotensinës II, trimetoprimin, takrolimusin, ciklosporinin):

Edhe pse kaliumi në serum zakonisht mbetet në kufinj të normales, mund të paraqitet hiperkalemia te disa pacientë të trajtuar me ramipril/hidroklorotiazid. Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin (p.sh. spironolakton, triamterene ose amilorid), shtojcat e kaliumit ose supstituentët e kripës) mund të shkaktojnë rritje të dukshme të kaliumit në serum. Gjithashtu duhet patur kujdes kur ramipril/hidroklorotiazidi aplikohet bashkë me mjete të tjera të cilat rritin kaliumin në serum, si trimetoprimi dhe kotrimoksazoli (trimetoprim/sulfametoksazol), sepse dihet se trimetoprimi vepron si diuretik i cili kursen kaliumin si amiloridi. Për këtë arsye kombinimi i ramipril/hidroklorotiazidit me barnat e lartëpërmendura nuk rekomandohet. Nëse është indikuar përdorimi i njëkohshëm, duhet të përdoren me kujdes dhe me përcjellje të shpeshtë të kaliumit në serum.

Agjentët antihipertenziv (p.sh. diuretikët) dhe substancat tjera që mund të ulin presionin e gjakut (p.sh. nitratet, antidepresantët tricyklik, anestetikët, marrja akute e alkoolit, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Është e pritshme rritja e rrezikut nga hipotensioni (shiko seksionin 4.2 për diuretikët).

Simpatomimetikët vazopresorë dhe substancat tjera (epinefrine) që mund të ulin efektin antihipertenziv të ramipril: rekomandohet monitorimi i presionit të gjakut. Për më tepër, efekti i simpatomimetikëve vazopresorë mund të dobësohet nga hidroklorotiazidi.

Allopurinoli, imunosupresantët, kortikosteroidet, prokainamidi, citostatikët dhe substancat tjera që mund të ndryshojnë numrin e qelizave të gjakut. Rritja e gjasave për reaksione hematologjike (shiko seksionin 4.4).

Kripërat e litiumit: Ekskretimi i litiumit mund të zvogëlohet nga inhibitorët ACE, prandaj mund të rritet toksiciteti i litiumit. Nivelet e litiumit duhen monitoruar. Përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve tiazid mund të rrisë rrezikun e toksicitetit me litium dhe të shtoj rrezikun tashmë të rritur nga inhibitorët ACE të toksicitetit me litium. Prandaj nuk rekomandohet kombinimi i ramiprilit dhe hidroklorotiazidit me litium.

Agjentët antidiabetik duke përfshirë insulinën: mund të paraqiten reaksionet hipoglikemike. Hidroklorotiazidi mund të dobësojë efektin e barërave antidiabetikë. Prandaj rekomandohet monitorim veçanërisht i kujdesshëm i glukozës në gjak në fazën fillestare të bashkë-administrimit.

Barërat jo-steroidale anti-inflamatore dhe acidi acetilsalicilik: është e pritshëm reduktimi i efektit antihipertenziv i Ampril HL dhe Ampril HD. Për më tepër, trajtimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE dhe NSAID-ve mund të çojë në rritje të rrezikshmërisë nga përkeqësimi i funksionit renal dhe në rritje të kalemisë.

Antikoagulantët oral: efekti antikoagulues mund të zvogëlohet për shkak të përdorimit të njëkohshëm të hidroklorotiazidit.

Kortikosteroidet, ACTH, amfotericina B, karbenoksoloni, sasitë e mëdha të jamballit, laksativët (në rast të përdorimit të zgjatur), dhe agjentët tjerë kaliuretik apo agjentët zvogëlues të kaliumit në plazmë: rritja e rrezikut nga hipokalemia.

Preparatet digitalis, substancat aktive që njihen se shkaktojnë prolongimin e intervalit QT dhe antiaritmikët: toksiciteti i tyre proaritmik mund të rritet apo mund të zvogëlohet efekti i tyre antiaritmik në prani të çrregullimeve të elektroliteve (p.sh. hipokalemia, hipomagnezemia).

Metildopa: E mundshme hemoliza.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Kolestiramina apo shkëmbyesit tjerë të joneve të administruar përmes zorrëve: zvogëlim i absorbimit të hidroklorotiazidit. Diuretikët sulfonamid duhet të merren së paku një orë para apo katër deri gjashtë orë pas marrjes së këtyre barërave.

Relaksantët e muskujve të tipit kurare: intensifikim dhe prolongim i mundshëm i efektit relaksues muskolor.

Kripërat e kalciumit dhe produktet mjekësore që rrisin kalciumin në plazmë: rritje në përqendrimin e kalciumit në serum është e pritshme në rast të administrimit të njëkohshëm të hidroklorotiazidit; prandaj kërkohet monitorim i kujdesshëm i kalciumit në serum.

Karbamazepina: rreziku nga hiponatremia për shkak të efektit të shtuar me hidroklorotiazid.

Kontrast mediumi që përmban jod: në rast të dehidrimit të nxitur nga diuretikët duke përfshirë hidroklorotiazidin, ekziston rritje e rrezikut të dëmtimit akut renal, posaçërisht me përdorimin e dozave të rëndësishme të kontrast mediumit që përmban jod.

Penicilina: hidroklorotiazidi ekskretohet në tubthin skajor dhe zvogëlon ekskretimin e penicilinës.

Kuinina: hidroklorotiazidi zvogëlon ekskretimin e kuininës.

Ciclosporina: hiperkalemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me ciklosporinë. Rekomandohet përcjellja e kaliumit në serum.

Heparina: hiperkalemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me heparinë. Rekomandohet përcjellja e kaliumit në serum.

Inhibitorët mTOR apo vildagliptina: është e mundshme rritje e angioedemës te pacientët që marrin njëkohësisht barëra si inhibitorët mTOR (p.sh. temsirolimus, everolimus, sirolimus) apo vildagliptin. Duhet kushtuar kujdes kur të fillohet terapia (shiko seksionin 4.4).

Neprilisin (NEP) inhibitorët: është shënuar rrezik i shtuar nga angioedema me përdorim të njëkohshëm të ACE inhibitorëve dhe NEP inhibitorëve, siç është racecadotril (shihni seksionin 4.4).

Co-trimoksazoli (trimetoprim/sulfametoksazol): pacientët të cilët njëkohësisht marrin ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mund të kenë rrezik të shtuar nga hiperkalemia (shihni seksionin 4.4).

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqimi me gjë

Ampril HL dhe Ampril HD nuk rekomandohen për përdorim gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shiko seksionin 4.4) dhe kundërrindikohet gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shiko seksionin 4.3).

Shtatzënia

Dëshmitë epidemiologjike lidhur me rrezikun e teratogjenicitetit pas ekspozimit ndaj inhibitorëve ACE gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk kanë qenë bindëse; megjithatë nuk mund të përjashtohet një rritje e vogël në rrezikshmëri. Përveç në rastet kur vazhdimi i terapisë me inhibitorë ACE konsiderohet si thelbësor, pacientëve që planifikojnë shtatzëni duhet t'u ndërrohet trajtimi antihipertenziv me trajtim alternativ me profil të sigurisë të vërtetuar për përdorim gjatë shtatzënisë. Kur diagnostifikohet shtatzënia, trajtimi me inhibitorë ACE duhet të ndërpritet menjëherë dhe, nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet me terapinë alternative.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Ekspozimi ndaj terapisë me inhibitorë ACE/ Antagonist të Receptorit Angiotensin II (AIIRA) gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë dihet se stimulon fetotoksicitet te njerëzit (zvogëlim të funksionit renal, oligohidramnion, retardim të eshtërimin të kafkës) dhe toksicitet neonatal (dështim renal, hipotension, hiperkalemi). (Shiko gjithashtu 5.3 “Të dhënat paraklinike për sigurinë”). Në rast se është paraqitur ekspozimi ndaj inhibitorit ACE në tremujorin e dytë të shtatzënisë, rekomandohet kontrollimi me ultrazë i funksionit renal dhe kafkës. Të porsalindurit nënat e të cilëve kanë marrë inhibitorë ACE duhet të vëzhgohen me kujdes për hipotension, oliguri dhe hiperkalemi (shiko gjithashtu seksionet 4.3 dhe 4.4).

Ekziston përvojë e kufizuar me hidroklorotiazid gjatë shtatzënisë, posaçërisht gjatë tremujorit të parë. Studimet në kafshë janë të pamjaftueshme.

Hidroklorotiazidi kalon placentën. Hidroklorotiazidi, në rastet e ekspozimit të prolonguar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë mund të shkaktojë iskemi foeto-placentale dhe rrezik të retardimit në rritje. Për më tepër, janë raportuar raste të rralla të hipoglikemisë dhe trombocitopenisë te të porsalindurit në rastet e ekspozimit afër kohës së lindjes.

Hidroklorotiazidi mund të reduktojë vëllimin në plazmë si dhe qarkullimin uteroplacental të gjakut. Hidroklorotiazidi nuk duhet përdorur për hipertensionin esencial te gratë shtatzëna përveç në raste të rralla kur nuk mund të përdoret asnjë trajtim tjetër.

Ushqyerja me gjë

Ampril HL dhe Ampril HD kundërrindikohen gjatë ushqyerjes me gjë.

Ramiprili dhe hidroklorotiazidi ekskretohen në qumështin e gjirit deri në atë shkallë që efektet në fëmijën e ushqyer me gjë të jenë të mundshme nëse dozat terapeutike të ramiprilit dhe hidroklorotiazidit u administrohen grave gjidhënës. Ekzistojnë informata të pamjaftueshme sa i përket përdorimit të ramiprilit gjatë ushqyerjes me gjë, prandaj preferohen trajtime alternative me profil të sigurisë të vërtetuar më mirë, posaçërisht gjatë ushqyerjes së të porsalindurit apo foshnjës së lindur para kohës. Hidroklorotiazidi ekskretohet në qumështin e gjirit. Tiazidet, gjatë ushqyerjes me gjë nga nënat gjidhënës janë lidhur me reduktimin apo edhe shuarjen e prodhimit të qumështit. Mund të paraqitet hipersenzitiviteti në substanca të dala nga sulfonamidi, hipokalemi dhe ikterusi bërthamor. Për shkak të potencialit për reaksione të rënda negative te foshnjat e ushqyera me gjë nga të dyja substancat aktive, duhet vendosur se a të ndërpritet ushqyerja me gjë apo terapia, duke marrë parasysh rëndësinë e kësaj terapie për nënën.

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Tabletat ramipril/hidroklorotiazid kanë ndikim të vogël apo të mesëm në zotësinë për të vozitur dhe përdorur makineritë.

Disa efekte negative (p.sh. simptomat e rënies së presionit të gjakut si trullosja) mund të dëmtojnë zotësinë e pacientit për t'u përqendruar dhe reagu, prandaj paraqesin rrezik në situatat kur këto aftësi janë të rëndësishme së veçantë (p.sh. përdorimin e automjetit apo makinerive).

Kjo mund të ndodhë posaçërisht në fillim të trajtimit, apo kur kalohen nga preparatet tjera.

Pas dozës së parë apo rritjeve të mëvonshme të dozës nuk rekomandohet vozitja apo përdorimi i makinerive për disa orë.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Profili i sigurisë së ramipril + hidroklorotiazid përfshinë efektet anësore që paraqiten në kontekst të hipotensionit dhe/ose shterjes së lëngjeve për shkak të rritjes së diurezës. Substanca aktive ramipril mund të nxisë kollitje të thatë të vazhdueshme, ndërsa substanca aktive hidroklorotiazid mund të çojë në përkeqësim të metabolizimit të glukozës, yndyrave dhe acidit urik. Të dyja substancat aktive kanë efekte të anasjella në kaliumin në plazmë. Efektet anësore serioze përfshijnë angioedemën apo

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

reaksionin anafilaktik, dëmtimin renal apo hepatic, pankreatitin, reaksionet e rënda në lëkurë dhe neutropeninë/agranulocitozën.

Shpeshtësia e efekteve anësore definohej si në vijim:

- Shumë e zakonshme ($\geq 1/10$)
- E zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$)
- E pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$)
- E rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$)
- Shumë e rrallë ($< 1/10,000$)
- Nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

Brenda secilit grupim të shpeshtësisë, efektet e padëshirueshme janë paraqitur të renditura sipas ashpërsisë në rënie.

	E zakonshme	E pazakonshme	Shumë e rrallë	Nuk dihet
<i>Neoplazma, beninje, malinje dhe jospecifike (duke përfshirë cistat dhe polipet)</i>				Kanceri jomelanom i lëkurës (Karcinoma e qelizave bazale dhe karcinoma e qelizave skuamoze)*
<i>Çrregullimet e sistemit të gjakut dhe atij limfatik</i>		Rënia e numrit të qelizave të bardha të gjakut, rënia e numrit të qelizave të kuqe të gjakut, reduktim i hemoglobinës, anemi hemolitike, rënia e numrit të pllakëzave të gjakut.		Dështim i palcës eshtërore, neutropenia duke përfshirë agranulocitozën, pancitopenia, eozinofilia. Hemokoncentrimi në kontekst të shterimit të lëngut.
<i>Çrregullimet e sistemit imunitar</i>				Reaksione anafilaktike apo anafilaktoide në ramipril ose reaksione anafilaktike në hidroklorotiazid, rritja e antittrupave antibërthamor.
<i>Çrregullimet endokrine</i>				Syndroma e sekretimit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik (SIADH).
<i>Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri</i>	Kontrolli joadekuat i diabetit melit, rënia e tolerancës së glukozës, rritja e glukozës në gjak, rritja e acidit urik në gjak, rëndim i	Anoreksia, rënie e apetitit, rënia e kaliumit në gjak, etje për shkak të hidroklorotiazidit.	Rritje kaliumit në gjak për shkak të ramiprilit.	Rënia e natriumit në gjak, Glikosuria, alkalozia metabolike, hipokloremia, hipomagnezemia, hiperkalkemia, dehidrimi për shkak

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

	podagrës, rritja e kolesterolit dhe/ose triglicerideve në gjak për shkak të hidroklorotiazidit.			të hidroklorotiazidit.
<i>Çrregullimet psikiatrike</i>		Disponimi me depresion, apati, ankth, nervozizëm, çrregullim i gjumit duke përfshirë përgjumjen.		Gjendje konfuziteti, shqetësim, shqetësim në vëmendje.
<i>Çrregullimet e sistemit nervor</i>	Kokë dhembje, Marramendje.	Vertigo, parastezi, tremor, çrregullim në ekuilibrim, ndjenjë djegie, disgeusi, ageusi.		Iskemi cerebrale duke përfshirë goditjen iskemike dhe sulmin e përkohshëm iskemik, dëmtim të shkathtësive psikomotorike, parozmia.
<i>Çrregullimet në sy</i>		Çrregullim në të pamur duke përfshirë të pamurit e mjegullosur, konjuktivit.		Ksantopsia, rënie e lotimit për shkak të hidroklorotiazidit glaukomë akute me kënd të mbyllur dhe /ose miopia akute për shkak të hidroklorotiazidit, derdhja koroidale për shkak të hidroklorotiazidit.
<i>Çrregullimet në vesh dhe labirint</i>		Tinitus.		Dëmtim i të degjuarit.
<i>Çrregullimet kardiake</i>		Iskemi miokardiale duke përfshirë angina pectoris, takikardinë, aritminë, palpitacionet, edemën periferike.		Infarkt miokardial.
<i>Çrregullimet vaskulare</i>		Hipotension, rënie e presionit ortostatik të gjakut, sinkope, skuqe.		Trombozë në kontekstin e shterimit të rëndë të lëngjeve, stenoza vaskulare, hipoperfuzion, fenomeni i Raynaudit, vaskulit.
<i>Çrregullimet respiratorë, torakike dhe mediastinale</i>	Kollitje ngacmuese joproductive, bronkit.	Sinusit, dispnea, kongjestion nazal.		Bronkospazma duke përfshirë rëndimin e astmës. Alveolit alergjik, edemë jo kardiogjenike pulmonare për shkak

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

				të hidroklorotiazidit.
<i>Çrregullimet gastrointestinale</i>		Inflamacion gastrointestinal, çrregullime në tretje, parehati abdominale, dispepsi, gastrit, nauze, kapsllëk, gingivit për shkak të hidroklorotiazidit.	Vjellje, stomatit aftous, glosit, diarre, dhembje abdominale e sipërme, tharje e gojës.	Pancreatit (janë raportuar raste me rezultate fatale në rrethana të jashtëzakonshme me inhibitorë ACE), rritje e enzimave të pankreasit, angioedemë e vogël e fshikëzës, sialoadenit për shkak të hidroklorotiazidit.
<i>Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar</i>		Dëmtim renal duke përfshirë dështimin akut renal, rritje e daljes së urinës, rritje e uresë në gjak, rritja e kreatininës në gjak.		Përkeqësim i proteinurisë paraekzistuese, nefrit intersticial për shkak të hidroklorotiazidit.
<i>Çrregullimet hepatobiliare</i>		Hepatit kolestatik apo citolitik (rezultatet fatale kanë qenë në rrethana shumë të jashtëzakonshme, rritja e enzimës hepatike dhe/apo bilirubinës së konjuguar. Kolecistit kalkulos për shkak të hidroklorotiazidit.		Dështim akut hepatic, verdhëz kolestatike, dëmtim hepatocelular.
<i>Çrregullimet e indit lëkuror dhe atij nënlëkuror</i>		Angioedema: në raste të jashtëzakonshme, pengim i rrugëve të ajrit që rezulton nga angioedema mund të ketë rezultate fatale; dermatit psoriasiform, hiperhidrozë, skuqe, në veçanti maculo-papular, prurit, alopecia.		Nekrolizë toksike epidermale, sindroma Stevens- Johnson, eritema multiforme, pemfigus, rëndim i psoriazës, dermatit eksfoliativ, reaksion fotosenzitiv, onikolizë, pemfigoid apo ekzantema apo enantema likenoide, urtikari. Lupus sistematik erythematosis për shkak të hidroklorotiazidit.
<i>Çrregullimet muskulo-skeletore dhe të indit lidhor</i>		Mialgja.		Artralgia, spazma muskulare, ligështim I muskujve, ngurtësim muskulo-

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

				skeletor, tetani për shkak të hidroklorotiazidit.
<i>Çrregullimet në sistemin riprodhues dhe gjinj</i>		Ereksion i përkohshëm, impotencë.		Rënie e libidos, gjinekomastia.
<i>Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të administrimit</i>	Lodhje, asteni.	Dhembje gjoksi, pireksi.		

* Kanceri jomelanom i lëkurës: Në bazë të të dhënave në dispozicion nga studimet epidemiologjike, është vërejtur lidhshmëria e dozës-së varur kumulative ndërmjet HCTZ dhe NMSC (shih gjithashtu seksionin 4.4 dhe 5.1).

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara

Raportimi i reaksioneve negative të dyshuara pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm. Ai mundëson monitorim të vazhdueshëm të bilancit beneficion/rrezikshmëri të produktit mjekësor. Nga profesionistët shëndetësorë kërkohet që të raportojnë çfarëdo efekte anësore të dyshuara përmes sistemit kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Simptomat që lidhen me mbidozim të inhibitorëve ACE mund të përfshijnë vazodilatim të tepërt periferik (me hipotension të shënuar, shok), bradikardi, çrregullime në elektrolite, dështim renal, aritmi kardiake, dëmtim të vetëdijes duke përfshirë komën, konvulsionet cerebrale, parezën dhe ileumin paralitik.

Te pacientët e predispozuar (p.sh. hiperplazi prostatike) mbidozimi me hidroklorotiazid mund të nxisë mbajtje akute urinare.

Menaxhimi

Pacienti duke të monitorohet me kujdes dhe trajtimi duhet të jetë simptomatik dhe mbështetës. Masat e sugjeruara përfshijnë detoksifikimin primar (shpëlarje gastrike, administrim të adsorbentëve) dhe masat për të kthyer stabilitetin hemodinamik, duke përfshirë administrimin e agonistëve alfa 1 adrenergjik apo administrimin e angiotensin II (angitensinamid). Rampirilat, metaboliti aktiv i ramiprilat largohet dobët nga qarkullimi i përgjithshëm përmes hemodializës.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Inhibitorë ACE dhe diuretikë, kodi ATC: C09BA05.

Mekanizmi i veprimit

Ramipril

Ramiprilat, metaboliti aktiv i probarit ramipril, inhibon enzimën dipeptidilkarboksipeptidazë I (sinonime: enzimë konvertuese e angiotensinës, kininazë II).

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Në plazmë dhe inde, kjo enzimë katalizon konvertimin e angiotensinës I në substancën vazokonstriktore angiotensinë II, si dhe zbërthimin e bradikininës aktive vazodilatatore. Zvogëlimi i formimit të angiotensinës II dhe inhibimi i zbërthimit të bradikininës çojnë në vazodilatim. Meqë angiotensina II gjithashtu stimulon lirimin e aldosteronit, ramiprilati shkakton reduktimin e sekretimit të aldosteronit. Reagimi mesatar në monoterapi me inhibitorë ACE ishte më e ulët te pacientët me ngjyrë hipertenziv (Afro-Karaibean) (zakonisht popullata hipertenzive me renin të ulët) sesa te pacientët tjerë jo me ngjyrë.

Hidroklorotiazidi

Hidroklorotiazidi është diuretik tiazid. Mekanizimi i efektit antihipertenziv i diuretikëve tiazid nuk është i njohur në tërësi. Ai inhibon riabsorbimin e natriumit dhe klorureve në tubthin e skajshëm. Ekskretimi i rritur renal i këtyre joneve shoqërohet me rritje të daljes së urinës (për shkak të lidhjes osmotike të ujit). Ekskretimi i kaliumit dhe magnezit rriten, ndërsa ekskretimi i acidit urik bie. Mekanizmat e mundshëm të veprimit antihipertenziv të hidroklorotiazidit mund të jenë: bilanci i ndryshuar i natriumit, reduktimi i ujit jashtëqelizor dhe vëllimit të plazmë, ndryshimi në rezistencën vaskulare renale si dhe reagimi i reduktuar ndaj norepinefrinës dhe angiotensinës II.

Efektet farmakodinamike

Ramipril

Administrimi i ramiprilit shkakton reduktim të dukshëm në rezistencën arteriale periferike. Përgjithësisht, nuk ka ndryshime të mëdha në rrjedhën renale të plazmës dhe shkallën glomerulare të filtrimit. Administrimi i ramiprilit te pacientët me hipertension çon në ulje të presionit të gjakut në pozitë të shtrirë dhe në këmbë pa rritje kompenzuese të pulsit të zemrës. Në shumicën e pacientëve fillimi i efektit antihipertenziv i dozës së vetme bëhet i dukshëm pas 1 deri 2 orëve pas administrimit oral. Efekti kulmor i dozës së vetme zakonisht arrihet 3 deri në 6 orë pas administrimit oral. Efekti antihipertenziv i dozës së vetme zakonisht zgjatë për 24 orë. Efekti maksimal antihipertenziv i trajtimit të vazhdueshëm me ramipril është në përgjithësi i dukshëm pas 3 deri 4 javëve. Është treguar që efekti antihipertenziv mbahet me terapi afatgjatë që zgjatë 2 vite. Ndërprerja e menjëhershme e ramiprilit nuk shkakton rikthim të shpejtë dhe të tepërt të presionit të gjakut.

Hidroklorotiazidi

Me hidroklorotiazid, fillimi i diurezës paraqitet në 2 orë dhe efekti kulmor paraqitet në rreth 4 orë, ndërsa veprimi vazhdon për afërsisht 6 deri në 12 orë. Fillimi i efektit antihipertenziv paraqitet pas 3 deri 4 ditëve dhe mund të zgjasë deri në një javë pas ndërprerjes së terapisë. Efekti i uljes së presionit të gjakut shoqërohet me rritje të lehta në fraksionin e filtrimit, rezistencën vaskulare renale dhe aktivitetin renin në plazmë.

Efikasiteti dhe siguria klinike

Kanceri jomelanom i lëkurës

Në bazë të të dhënave në dispozicion nga studimet epidemiologjike, është vërejtur lidhshmëria e varur kumulative ndërmjet HCTZ dhe NMSC. Një studim i cili e ka përfshirë popullatën prej 71,533 raste BCC dhe 8,629 raste SCC të cilët janë përgjigjur 1.430.833, respektivisht 172.462 kontrolle të popullsisë. Përdorimi i lartë i HCTZ (≥ 50.000 mg kumulative) ka qenë i lidhur me OR të përshtatur prej 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) për BCC dhe 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) për SCC. Është vërejtur raporti i qartë i përgjigjes së dozës kumulative edhe për BCC edhe për SCC. Studimi i dytë ka treguar lidhshmërinë e mundshme ndërmjet kancerit të zgavrës së gojës (SCC) dhe ekspozimit HCTZ: 633 raste të kancerit të zgavrës së gojës janë krahasuar me 63,067 kontrolle të popullsisë, duke shfrytëzuar strategjinë e shkakut të rrezikut. Raporti kumulativ i përgjigjes ndaj dozës është treguar me OR të

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

përshtatur 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) i cili rritet në OR 3,9 (3,0-4,9) për përdorim të lartë (~ 25.000 mg) dhe OR 7,7 (5,7-10,5) për dozën kumulative më të lartë (~ 100.000 mg) (shih seksionin 4.4).

Administrimi i njëkohshëm i ramipril-hidroklorotiazid

Në eksperimente klinike, kombinimi ka çuar në reduktime më të mëdha të presionit të gjakut sesa kur cilido nga produktet janë administruar si të vetme. Me sa duket përmes bllokimit të sistemit renin-angiotensin-aldosteron, bashkë-administrimi i ramiprilit me hidroklorotiazid prirë të kthejë mbrapshtë humbjen e kaliumit që lidhet me këta diuretikë. Kombinimi i inhibitorit ACE me diuretik tiazid shkakton efekt sinergjik dhe gjithashtu zvogëlon rrezikun nga hipokalemia që nxitet nga diuretiku si i vetëm.

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Dy eksperimente të mëdha të randomizuara e të kontrolluara (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - Eksperimenti fundor global me Telmisartan të vetëm në vazhdimësi dhe në kombinim me Ramipril) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – Veterans Affairs Nefropatia në diabet)) kanë ekzaminuar përdorimin e kombinimit të inhibitorit ACE me bllokues të receptorit angiotensin II.

ONTARGET ishte studim i kryer me pacientë me të kaluar me sëmundje kardiovaskulare apo cerebrovaskulare, apo diabet melit të tipit 2 të shoqëruar me dëshmi të dëmtimit të organit fundor. VA NEPHRON-D ishte studim me pacientët me diabet melit të tipit 2 dhe nefropati diabetike. Këto studime nuk kanë treguar efekt të konsiderueshëm të dobishëm në rezultatet renale dhe/apo kardiovaskulare dhe vdekshmëri, ndërsa është vërejtur rritje e rrezikut nga hiperkalemia, lëndimi akut i veshkës dhe/ose hipotensioni krahasuar me monoterapinë. Duke marrë në konsideratë vetitë e tyre të ngjashme farmakodinamike, këto rezultate janë gjithashtu relevante për inhibitorët ACE të tjerë dhe bllokuesit e receptorëve angiotensin II.

Prandaj, inhibitorët ACE dhe bllokuesit e receptorit angiotensin II nuk duhet të merren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints- Eksperimenti me aliskiren në Diabetin e tipit 2 duke përdorur pikat fundore të sëmundjes kardiovaskulare dhe renale) ishte studim i dizajnuar që të eksperimentojë dobitë e shtimit të aliskirenit në terapi standarde të inhibitorit ACE apo bllokuesit të receptorit angiotensin II te pacientët me diabet melit të tipit 2 dhe ata me sëmundje kronike të veshkave, sëmundje kardiovaskulare apo me të dyja. Studimi ishte ndërprerë herët për shkak të rritjes së rezultateve negative. Vdekjet kardiovaskulare dhe sulmi në zemër ishin që të dyja më të shpeshta numerikisht në grupin me aliskiren sesa atë me placebo dhe ngjarjet negative dhe ato të rënda negative me interes (hiperkalemia, hipotensioni dhe keqfunksionimi renal) ishin raportuar më shpesh në grupin me aliskiren sesa në grupin me placebo.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Farmakokinetika dhe metabolizimi

Ramipril

Absorbimi

Pas administrimit oral ramiprili shpejtë absorbohet nga trakti gastrointestinal; përqendrimet kulmore në plazmë të ramiprilit arrihen brenda një ore. Bazuar në përpunimin urinar, shkalla e absorbimit është së paku 56% dhe nuk ndikohet në mënyrë të konsiderueshme nga prania e ushqimit në traktin gastrointestinal. Biodisponueshmëria e metabolitit aktiv ramiprilat pas administrimit oral të 2,5 mg dhe 5 mg ramipril është 45%.

Përqendrimet kulmore në plazmë të ramiprilat, metabolitit të vetëm aktiv të ramiprilit arrihen 2-4 orë pas marrjes së ramiprilit. Përqendrimet në gjendje të qëndrueshme të ramiprilatit në plazmë pas dozimit një herë në ditë arrihen rreth ditës së katërt të trajtimit.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Shpërndarja

Lidhja e ramiprilit me proteina në serum është rreth 73% dhe ajo e ramiprilatit rreth 56%.

Metabolizimi

Ramipril pothuajse plotësisht metabolizohet në ramiprilat, dhe në diketopiperazine ester, acidin diketopiperazine dhe glukuronide të ramiprilit dhe ramiprilatit.

Eliminimi

Ekskretimi i metaboliteve është kryesisht renal. Përqendrimet në plazmë të ramiprilait bien në mënyrë polifazike. Për shkak të fuqisë së tij, lidhja e tretshme me ACE dhe disocimi i ngadaltë nga enzima, ramiprilati tregon fazë eliminimi të prolonguar terminale në përqendrimet shumë të ulëta në plazmë. Pas dozave të shumëfishta një herë në ditë të ramiprilit, gjysmë jeta efektive e përqendrimeve të ramiprilatit ishte 13-17 orë për dozat 5-10 mg dhe më i gjatë për dozat më të ulëta prej 1,25-2,5 mg. Ky dallim lidhet me kapacitetin e tretshëm të enzimës për t'u lidhë me ramiprilat. Doza e vetme orale e ramiprilit ka prodhuar nivel të padetektueshëm të ramiprilit dhe metaboliteve të tij në qumështin e gjirit. Megjithatë, efekti i dozave të shumëfishta nuk është i njohur.

Pacientët me dëmtim renal (shiko seksionin 4.2).

Ekskretimi renal i ramiprilatit reduktohet te pacientët me funksion të dëmtuar renal dhe pastrimi renal i ramiprilatit lidhet proporcionalisht me klirensin e kreatininës. Kjo rezulton në ngritjen e përqendrimeve të ramiprilatit në plazmë, të cilat bien më ngadalë sesa te subjektet me funksion renal normal.

Pacientët me dëmtim të mëlçisë (shiko seksionin 4.2).

Te pacientët me funksion të dëmtuar të mëlçisë, metabolizimi i ramiprilit në ramiprilat ishte vonuar për shkak të aktivitetit të zvogëluar të esterazave hepatike dhe nivelet e ramiprilit në plazmë te këta pacientë ishin rritur.

Megjithatë, përqendrimet kulmore të ramiprilatit te këta pacientë nuk janë ndryshe nga ato që shihen te subjektet me funksion hepatic normal.

Hidroklorotiazid

Absorbimi

Pas administrimit oral rreth 70% e hidroklorotiazidit absorbohet nga trakti gastrointestinal.

Përqendrimet kulmore në plazmë të hidroklorotiazidit arrihen brenda 1,5 deri 5 orëve.

Shpërndarja

Lidhja me proteinat në plazmë e hidroklorotiazidit është 40%.

Metabolizimi

Hidroklorotiazidi i nënshtrohet metabolizimit të neglizhueshëm hepatic.

Eliminimi

Hidroklorotiazidi eliminohet pothuajse në tërësi (> 95%) në një formë të pandryshuar përmes veshkave; 50 deri 70% e dozës së vetme orale eliminohet brenda 24 orëve. Gjysmëjeta e eliminimit është 5 deri 6 orë.

Pacientët me dëmtim renal (shiko seksionin 4.2)

Ekskretimi renal i hidroklorotiazidit reduktohet te pacientët me funksion të dëmtuar renal dhe klirensin renal i hidroklorotiazidit lidhet proporcionalisht me klirensin e kreatininës. Kjo rezulton në ngritjen e përqendrimeve të hidroklorotiazidit në plazmë, të cilat bien më ngadalë sesa te subjektet me funksion renal normal.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Pacientët me dëmtim të mëlçisë (shiko seksionin 4.2)

Te pacientët me cerrozë hepatike farmakokinetika e hidroklorotiazidit nuk ka ndryshuar dukshëm. Farmakokinetika e hidroklorotiazidit nuk është studiuar te pacientët me dështim kardial.

Ramiprili dhe Hidroklorotiazidi

Administrimi i përbashkët i ramiprilit dhe hidroklorotiazidit nuk ndikon në biodisponueshmërinë e tyre. Produkti i kombinuar mund të konsiderohet si bioekuivalent me produktet që përmbajnë komponentët individual.

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Te minjtë dhe minjtë e mëdhenj kombinimi i ramipril dhe hidroklorotiazid nuk ka aktivitet akut toksik deri në 10 000 mg/kg. Studimet me administrim të dozës së përsëritur të kryera në minj të mëdhenj dhe majmunë kanë zbuluar vetëm çrregullime në bilancin e elektrolitëve.

Nuk janë bërë studime për mutagjenicitetin dhe karcinogjenicitetin me kombinimin pasi që studimet me komponentët individual nuk kanë treguar rrezik.

Studimet për riprodhim te minjtë e mëdhenj dhe lepajt kanë zbuluar që kombinimi është paksa më shumë toksik sesa cilido nga komponentët e vetëm, por asnjë nga studimet nuk ka zbuluar efekt teratogjenik të kombinimit.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Natrium hidrogjen karbonat
Monohidrat laktozë
Natrium kroskarmeloze
Amidon i prexhelatinizuar
Natrium stearil fumarat

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërisë në raft

2 vite.

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kutisë

Blisterat (Al/Al): 28 tableta në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

RMA 870/22/12/2016, RMA 869/22/12/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 18.11.2011

Data e ripërtirjes së fundit: 22.12.2016

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT TË SPC

Shkurt, 2021.