

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RAMIMED HCT 2,5/12,5
RAMIMED HCT 5/25
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

RAMIMED HCT 2,5/12,5: Jedna tableta obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
RAMIMED HCT 5/25: Jedna tableta obsahuje 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy

RAMIMED HCT 2,5/12,5: monohydrát laktózy 64,5 mg.

RAMIMED HCT 5/25: monohydrát laktózy 129 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

RAMIMED HCT 2,5/12,5: Biele až takmer biele neobalené ploché tablety kapsulového tvaru, 4 x 8 mm, s deliacou ryhou na jednej strane. Na druhej strane vyryté „12.5“. Deliacia ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

RAMIMED HCT 5/25: Biele až takmer biele neobalené ploché tablety kapsulového tvaru, 5 x 10 mm, s ryhou na vrchnej strane a oboch bočných stranách. Na druhej strane vyryté „25“. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Fixná kombinácia dávky ramiprilu a hydrochlórtiazidu je indikovaná pre pacientov, ktorých krvný tlak sa nedá primerane regulovať so samotným ramiprilom alebo samotným hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Dávku je potrebné prispôbiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a na základe kontroly krvného tlaku. Podávanie fixnej kombinácie ramiprilu a hydrochlórtiazidu sa odporúča zvyčajne po titrácii dávky s jednou zo zložiek.

Liečba liekom RAMIMED HCT sa má začínať najnižšou odporúčanou dávkou. V prípade potreby je možné dávku postupne zvyšovať, až pokiaľ sa nedosiahne želaná úroveň krvného tlaku; maximálna povolená dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu denne.

Špeciálne skupiny pacientov

Pacienti liečení diuretikami

U pacientov, ktorí sú súčasne liečení aj diuretikami, je potrebná zvýšená opatrnosť, keďže v začiatkoch liečby sa môže vyskytnúť hypotenzia. Pred začatím liečby liekom RAMIMED HCT je potrebné zvážiť zníženie dávky diuretík alebo prerušenie liečby diuretikami.

Ak prerušenie liečby nie je možné, odporúča sa, aby sa liečba začala s najnižšou možnou dávkou ramiprilu (1,25 mg denne) vo voľnej kombinácii. Odporúča sa, aby následne vykonaná zmena dennej dávky neprekročila dávku 2,5 mg ramiprilu/12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je RAMIMED HCT kontraindikovaný, pretože obsahuje hydrochlórtiazid (pozri časť 4.3). Pacientom s poruchou funkcie obličiek môže byť potrebné znížiť dávky lieku RAMIMED HCT. Pacientom, ktorí majú klírens kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min, má byť podávaná dávka s najnižšou fixnou kombináciou ramiprilu a hydrochlórtiazidu po podaní samostatnej dávky ramiprilu. Maximálna povolená dávka je 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu denne.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa musí liečba liekom RAMIMED HCT začať iba pod dôsledným lekárskeym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pri ťažkej poruche funkcie pečene je RAMIMED HCT kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Úvodná dávka musí byť nízka a následná titrácia dávky musí byť pozvoľnejšia pre väčšiu pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov, a to najmä u veľmi starých a telesne slabých pacientov.

Pediatrická populácia

Používanie lieku RAMIMED HCT sa neodporúča u detí a adolescentov mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Perorálne podanie.

Odporúča sa, aby sa RAMIMED HCT užíval denne, v rovnakom čase, najlepšie ráno.

RAMIMED HCT možno užívať pred jedlom, pri jedle alebo po jedle, pretože príjem potravy neovplyvňuje jeho biologickú dostupnosť (pozri časť 5.2).

RAMIMED HCT sa musí prehltnúť s tekutinou. Nesmie sa žuvať ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, alebo na ktorýkoľvek iný ACE (enzým konvertujúci angiotenzín) inhibitor, hydrochlórtiazid, iné tiazidové diuretiká, sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo angioedém pri predošlom užití ACE inhibítora alebo antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA))
- Extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitým povrchom (pozri časť 4.5)

- Významná bilaterálna renálna arteriálna stenóza alebo renálna arteriálna stenóza v jedinej funkčnej obličke
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Laktácia (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min u nedialyzovaných pacientov
- Klinicky relevantné poruchy elektrolytov, ktoré liečba liekom RAMIMED HCT môže zhoršiť (pozri časť 4.4)
- Ťažká porucha funkcie pečene, hepatická encefalopatia
- Súbežné užívanie lieku RAMIMED HCT s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1)
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Špeciálne skupiny pacientov

Gravidita

Počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi ako je napríklad ramipril alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA). Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi/antagonistami AIIR nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak je gravidita diagnostikovaná, liečba ACE inhibítormi/ antagonistami AIIR sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie

- Pacienti s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom

U pacientov s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnej funkcie v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa ACE inhibítor alebo diuretikum ako sprievodná liečba podáva prvýkrát alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Predpokladať významnú aktiváciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému a počítať s lekárskeym dohľadom vrátane sledovania krvného tlaku je potrebné napríklad u týchto pacientov:

- pacienti s ťažkou hypertenziou
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhaním srdca
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne)
- pacienti s unilaterálnou renálnou arteriálnou stenózou, pričom druhá oblička je funkčná
- pacienti, ktorí majú alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín a solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká)
- pacienti s cirhózou pečene a/alebo s ascitom
- pacienti podrobujúci sa závažnej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.

Vo všeobecnosti sa odporúča pred začatím liečby upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhaním sa však úprava musí dôkladne zvážiť s ohľadom na riziko objemového preplnenia).

- Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie

Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekárske dohľad.

Primárny hyperaldosteronizmus

Kombinácia ramiprilu a hydrochlórtiazidu nie je vhodná na liečbu primárneho hyperaldosteronizmu. Ak ramipril + hydrochlórtiazid užívajú pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom, je nutné monitorovať plazmatickú hladinu draslíka.

Starší pacienti

Pozri časť 4.2.

Pacienti s poruchami funkcie pečene

Elektrolytické poruchy spôsobené diuretickou liečbou, vrátane liečby hydrochlórtiazidom, môžu u pacientov s poruchami pečene spôsobiť pečeneňovú encefalopatiu.

Operácia

Odporúča sa, aby sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín ako napríklad ramiprilom, ukončila v prípadoch, kde je to možné, jeden deň pred operáciou.

Sledovanie renálnej funkcie

Pred začatím liečby a počas liečby, najmä v počiatočných týždňoch, sa musí sledovať renálna funkcia a prípadne upraviť dávkovanie. Dôkladné sledovanie je potrebné obzvlášť u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia renálnej funkcie je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca alebo po transplantácii obličky, alebo s renovaskulárnou chorobou vrátane pacientov s hemodynamicky relevantnou unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou obličiek môžu tiazidy urýchliť urémiu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu rozvinúť kumulatívne efekty liečiva. Ak sa preukáže progredujúce zhoršenie funkcie obličiek, ktoré je indikované zvýšením hladiny nebielkovinového dusíka, je nutné dôkladne prehodnotiť liečbu a zvážiť vysadenie diuretickej liečby (pozri časť 4.3).

Elektrolytová nerovnováha

Podobne ako u ostatných pacientov, ktorí sú liečení diuretikami, je potrebné vykonávať pravidelné vyšetrenie elektrolytov v sére v príslušných intervaloch. Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu tekutín a elektrolytov (hypokaliémia, hyponatriémia a hypochloremická alkalóza). Aj keď môže pri užívaní tiazidových diuretik vzniknúť hypokaliémia, súbežná liečba ramiprilom môže hypokaliémiu spôsobenú diuretikami znížiť. Riziko hypokaliémie je najväčšie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s veľkou diurézou, u pacientov s nedostatočným príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH (pozri časť 4.5). Prvé meranie plazmatickej hladiny draslíka sa má urobiť počas prvého týždňa po začatí liečby. Ak sa zistí nízka hladina draslíka, musí sa urobiť náprava.

Je možný výskyt dilučnej hyponatriémie. Zníženie hladiny sodíka môže byť na začiatku asymptomatické a preto je nevyhnutné pravidelné kontrolovanie hladiny sodíka. U starších pacientov a pacientov, ktorí majú cirhózu, musí byť kontrolovanie častejšie.

Bolo dokázané, že tiazidy zvyšujú vylučovanie magnézia v moči, čo môže viesť k hypomagneziémii.

Hladiny draslíka v sére

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, s diabetes mellitus a/alebo u pacientov užívajúcich draslík šetriace diuretiká (vrátane náhrad solí), doplnky draslíka, heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatriémia. U starších ľudí a u iných pacientov s rizikom hyponatriémie sa odporúča pravidelné monitorovanie hladiny sodíka v sére.

Hepatická encefalopatia

Poruchy elektrolytov spôsobené diuretickou liečbou vrátane liečby hydrochlórtiazidom môžu u pacientov s ochorením pečene spôsobiť hepatickú encefalopatiu. V prípade hepatickej encefalopatie musí byť liečba okamžite ukončená.

Hyperkalciémia

Hydrochlórtiazid stimuluje renálnu reabsorbciu kalcia a môže spôsobiť hyperkalciémiu. Môže tiež interferovať pri testovaní funkcie prístítnych teliesok.

Hypersenzitivita/angioedém

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriplom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky ramiprilu. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby inhibítormi neprilyzínu (NEP) (ako je racekadotril), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

V prípade výskytu angioedému je nutné liečbu liekom RAMIMED HCT ukončiť.

Bezodkladne sa musí začať núdzová liečba. Pacient musí zostať na pozorovaní najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane lieku RAMIMED HCT, (pozri časť 4.8) bol hlásený intestinálny angioedém. Prejavil sa abdominálnou bolesťou (s nauzeou alebo vracaním alebo bez týchto príznakov).

Príznaky intestinálneho angioedému vymizli po vysadení ACE inhibítora.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa následkom ACE inhibície zvyšuje. Pred desenzibilizáciou je potrebné zvážiť dočasné pozastavenie liečby liekom RAMIMED HCT.

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, RAMIMED HCT sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba.

Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť možnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v začiatkovej fáze liečby a u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou, ktorí majú súčasne

kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermiu) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid ako sulfónamid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, čo má za následok choroidálnu efúziu s poruchou zorného poľa, akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zhoršenia zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa objavujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba spočíva v čo najrýchlejšom vysadení hydrochlórtiazidu. Ak sa vnútroočný tlak nepodarí dostať pod kontrolu, je potrebné zvážiť okamžitú medikamentóznou alebo chirurgickú liečbu. Medzi rizikové faktory vzniku akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergie na sulfónamidy alebo penicilíny v anamnéze.

Etnické rozdiely

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej rasy.

Podobne ako iné ACE inhibítory, ramipril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie hypertenzie s nízkou hladinou renínu v černošskej populácii s hypertenziou.

Športovci

Hydrochlórtiazid môže spôsobiť pozitívny výsledok dopingového testu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže znížiť glukózovú toleranciu. U diabetických pacientov môže byť nutné upraviť dávky inzulínu alebo perorálnych hypoglykemických prípravkov. Počas liečby tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Pri liečbe tiazidmi dochádza k zvýšeniu hladiny cholesterolu a triglyceridov. U niektorých pacientov môže liečba tiazidmi vyvolať hyperurikémiu alebo dnu.

Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Charakteristicky je kašeľ neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom je potrebné považovať ako odlišnú diagnózu kašľa.

Iné

U pacientov s alergickou anamnézou alebo anamnézou bronchiálnej astmy, ale aj bez daných anamnéz, sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti. Pri užívaní tiazidov bola popísaná možnosť exacerbácie alebo aktivácie systémového lupus erythematosus.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

U citlivých jedincov bola následkom inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón hlásená hypotenzia, synkopa, hyperkaliémia a zmeny renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek) najmä pri kombinácii liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém. Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pri podávaní ramiprilu s ostatnými blokátormi systému renín-angiotenzín-aldosterón) sa preto neodporúča. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, odporúča sa pozorné monitorovanie renálnej funkcie.

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa má často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (nonmelanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ. Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie

Extrakorporálne liečby umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je napríklad dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitnou lipoproteínovou aferézou s dextransulfátom pre zvýšené riziko ťažkých anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pri takejto liečbe sa vyžaduje, aby sa zvážilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi neprilyzínu (NEP) (ako je racekadotril), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Opatrenia pri používaní

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených ramiprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní ramiprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie ramiprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacientom na súbežnej liečbe ACE inhibítormi a trimetoprimom a kotrimoxazolom (trimetoprim/sulfametoxazol) môže hroziť vyššie riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) pomocou kombinovaného používania ACE inhibítorov, antagonistov angiotenzínu II alebo aliskirenu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie lieky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofen, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazozín)

Predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie (pozri časť 4.2 o diuretikách).

Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie lieky (adrenalin), ktoré môžu znižovať antihypertenzný účinok RAMIMEDU HCT

Odporúča sa sledovať krvný tlak.

Okrem toho, účinok vazopresorických sympatomimetík môže byť zoslabený hydrochlórtiazidom.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokaínamid, cytostatiká a ďalšie lieky, ktoré môžu zmeniť počet krviniek

Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Lítiové soli

Vylučovanie lítia môže byť ACE inhibítormi znížené a preto môže byť vyššia toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať. Súbežné používanie tiazidových diuretík môže zvýšiť už zvýšené riziko lítiovej toxicity pri liečbe ACE inhibítormi. Preto sa neodporúča kombinácia ramiprilu a hydrochlórtiazidu s lítiom.

Antidiabetiká vrátane inzulínu

Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Hydrochlórtiazid môže oslabiť účinok antidiabetík. Preto sa v počiatočnej fáze kombinovanej liečby odporúča pozorné sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová

Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku RAMIMEDU HCT. Súčasná liečba ACE inhibítormi a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

Perorálne antikoagulanty

Súbežné užívanie hydrochlórtiazidu môže znížiť účinok antikoagulantov.

Kortikosteroidy, ACTH, amfotericín B, karbenoxolon, veľké množstvá sladkého drievka, laxatíva (v prípade dlhodobého užívania) a iné kaliuretické látky alebo látky znižujúce plazmatickú hladinu draslíka

Zvýšené riziko hypokaliémie.

Digitalisové prípravky, liečivá, ktoré predlžujú QT interval a antiarytmiká

Pri poruchách elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia) môže byť zvýšená ich proarytmická toxicita alebo znížené antiarytmické účinky.

Metyldopa

Možná hemolýza.

Kolestyramín a iné enterálne iónové meniče

Znížené vstrebávanie hydrochlórtiazidu. Sulfónamidové diuretiká sa majú užívať minimálne jednu hodinu pred týmito liekmi alebo štyri až šesť hodín po.

Svalové relaxanty typu kurare

Možné zosilnenie a predĺženie myorelaxačného účinku.

Kalciové soli a lieky zvyšujúce plazmatickú hladinu kalcia

V prípade súbežného podávania hydrochlórtiazidu je možné očakávať zvýšenie sérovej hladiny kalcia; preto sa vyžaduje pozorné sledovanie koncentrácie kalcia v sére.

Karbamazepín

Riziko hyponatriémie vzhľadom na aditívny účinok s hydrochlórtiazidom.

Jód obsahujúce kontrastné médiá

V prípade dehydratácie, ktorá je zapríčinená užívaním diuretik, vrátane hydrochlórtiazidu, existuje zvýšené riziko akútnej poruchy obličiek, predovšetkým pri užívaní vysokých dávok jódu obsahujúceho kontrastné médiá.

Penicilín

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v distálnom tubule a redukuje vylučovanie penicilínu.

Chinín

Hydrochlórtiazid znižuje vylučovanie chinínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie lieku RAMIMED HCT sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi nepovažuje vyslovene za esenciálne, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak sa zistí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe ACE inhibítorom/antagonistom receptora angiotenzín II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnion, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri tiež časť 5.3). Ak sa vyskytne expozícia ACE inhibítora od druhého trimestra, odporúča sa

kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, musia byť dôkladne sledovaní pre možnú hypotenziu, oligúriu alebo hyperkaliémiu (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

V prípade dlhodobej expozície v treťom trimestri gravidity, môže hydrochlórtiazid spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenia rastu. Okrem toho v prípade expozície tesne pred pôrodom boli u novorodencov hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie Hydrochlórtiazid môže znížiť objem plazmy, rovnako ako uteroplacentárny prietok krvi.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na tehotenský edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu vzhľadom na riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty bez priaznivých vplyvov na priebeh choroby.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať u esenciálnej hypertenzie u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kde nemožno použiť inú liečbu.

Dojčenie

RAMIMED HCT je počas dojčenia kontraindikovaný.

Ramipril a hydrochlórtiazid sa vylučujú do materského mlieka v takej miere, že účinky u dojčených detí sú porovnateľné, keď sa terapeutická dávka ramiprilu a hydrochlórtiazidu podáva dojčiacim ženám. Pre nedostatok informácií o používaní ramiprilu počas dojčenia sa ramipril neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia a to najmä v prípade novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa. Hydrochlórtiazid je vylučovaný do materského mlieka. Tiazidy môžu u dojčiacich žien spôsobiť pokles až potlačenie tvorby mlieka. Môžu sa vyskytnúť prípady precitlivenosti na sulfónamidové deriváty, hypokaliémia a nukleárny ikterus. Vzhľadom na možnosť výskytu závažných nežiaducich účinkov z oboch látok u dojčených detí, je nutné sa rozhodnúť, či bude prerušená laktácia alebo liečba, pričom sa berie do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku ako je závrat) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov). Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo ak sa prechádza z iných liekov. Po užití prvej dávky alebo po prvom užití zvýšenej dávky sa odporúča niekoľko hodín neviesť vozidlo ani neobsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil ramiprilu a hydrochlórtiazidu zahŕňa nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú v spojení s hypotenziou a/alebo odvodnením kvôli zvýšenej diuréze. Liečivo ramipril môže vyvolať pretrvávajúci suchý kašeľ, zatiaľ čo liečivo hydrochlórtiazid môže zhoršiť metabolizmus glukózy, lipidov a kyseliny močovej. Obe liečivá majú inverzné účinky na draslík v plazme. Medzi vážne nežiaduce účinky patria angioedém alebo anafylaktické reakcie, poruchy obličiek alebo pečene, pankreatitída, vážne kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná na základe týchto pravidiel:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti:

	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Znížený počet bielych krviniek, znížený počet červených krviniek, hemolytická anémia, pokles hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek		Zlyhanie kostnej drene, neutropénia vrátane agranulocytózy, pancytopénie, eozinofílie, hemokoncentrácia v dôsledku straty tekutín
Poruchy imunitného systému				Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie na ramipril alebo anafylaktické reakcie na hydrochlórtiazid, zvýšené antinukleárne protilátky
Poruchy endokrinného systému				Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)
Poruchy metabolizmu a výživy	Nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, zhoršená znášanlivosť glukózy, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená kyselina močová v krvi, zhoršenie dny, zvýšenie hladiny cholesterolu a/alebo triglyceridov v krvi spôsobené hydrochlórtiazidom	Anorexia, znížená chuť do jedla, znížená hladina draslíka v krvi, smäd spôsobený hydrochlórtiazidom	Zvýšená hladina draslíku v krvi spôsobená ramiprilom	Znížená hladina sodíku v krvi, glykozúria, metabolická alkalóza, hypochlorémia, hypomagneziémia, hyperkalciémia, dehydratácia spôsobená hydrochlórtiazidom
Psychické poruchy		Zhoršená nálada, apatia, úzkosť, nervozita, poruchy spánku vrátane somnolencie		Stav zmätenosti, nepokoj, poruchy pozornosti
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závrat	Vertigo, parestézia, tremor, poruchy rovnováhy, pocit pálenia, dysgeúzia, ageúzia		Mozgová ischémia vrátane mozgovej porážky a tranzitórneho ischemického záchvatu, zhoršené psychomotorické schopnosti, parosmia
Poruchy oka		Poruchy videnia vrátane zahmleneného		Xantopsia, znížené slzenie spôsobené hydrochlórtiazidom,

	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
		videnia, konjunktivitída		choroidálna efúzia, akútny glaukóm z uzavreným uhlom spôsobený hydrochlórtiazidom
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus		Poruchy sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu vrátane angíny pektoris, tachykardie, arytmie, palpitácií, periférneho edému		Infarkt myokardu
Poruchy ciev		Hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa, sčervenanie	Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)	Trombóza spôsobená závažným odvodnením, vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, Raynaudov fenomén, vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neproductívny dráždivý kašeľ, bronchitída	Sinusitída, dyspnoe, upchatý nos		Bronchospazmus, vrátane zhoršenia astmy, alergická alveolitída, non kardiogénny pľúcny edém spôsobené hydrochlórtiazidom
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy chuti, abdominálna nepohoda, dyspepsia, gastritída, nauzea, zápcha, gingivitída spôsobená hydrochlórtiazidom	Vracanie, aftózna stomatitída, zápal jazyka, hnačka, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach	Pankreatitída (pri ACE inhibítora boli veľmi výnimočne hlásené prípady fatálneho konca), zvýšené pankreatické enzýmy, angioedém tenkého čreva, sialoadenitída spôsobená hydrochlórtiazidom
Poruchy pečene a žlčových ciest		Cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom), zvýšené hladiny pečerých enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu, kalkulózna cholecystitída spôsobená hydrochlórtiazidom		Akútne zlyhanie pečene, cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie

	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Angioedém: veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; psoriaticiformná dermatitída, hyperhidróza, vyrážka, zvyčajne makulopapulárna, pruritus, alopecia		Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, exfoliatívna dermatitída, fotosenzitívne reakcie, onycholýza, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, žihľavka, systémový lupus erythematosus spôsobený hydrochlórtiazidom
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia		Artralgia, svalový spazmus, svalová slabosť, muskuloskeletálna stuhnutosť, tetania spôsobené hydrochlórtiazidom
Poruchy obličiek a močových ciest		Zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi		Zhoršenie preexistujúcej proteinúrie, intersticiálna nefritída spôsobená hydrochlórtiazidom
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Prechodná erektilná impotencia		Znížené libido, gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, asténia	Bolesť na hrudníku, pyrexia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) spôsobená hydrochlórtiazidom

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

K príznakom spojeným s predávkovaním ACE inhibítormi môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, srdcová arytmia, poruchy vedomia vrátane kómy, cerebrálne kŕče, paréza a paralytický ileus.

U pacientov s predispozíciou (napr. s prostatickou hyperpláziou) môže predávkovanie hydrochlórtiazidom vyvolať akútne zadržiavanie moču.

Liečba

Pacient musí byť dôkladne monitorovaný a liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxifikáciu (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa-1 adrenergných agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z krvného obehu odstraňuje zle.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ramipril a diuretiká, ATC kód C09BA05.

Spôsob účinku

Ramipril

Ramiprilát, účinný metabolit neaktívnej formy tzv. „prodrug“ ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a v tkanive tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na aktívnu vazokonštrikčnú látku angiotenzín II a taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu spôsobuje vazodilatáciu.

Nakoľko angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje redukciu sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu ACE inhibítorom bola nižšia u pacientov čiernej pleti (afro-karibská populácia) s hypertenziou (obvykle ide o populáciu s nízko-renínovou hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretik nie je celkom známy. Inhibuje reabsorpciu sodíka a chloridu v distálnom tubule. Zvýšené renálne vylučovanie týchto iónov sprevádza zvýšený odtok moču (zapríčinený osmotickým viazaním vody). Zvyšuje sa exkrécia draslíka a horčíka, poklesne vylučovanie kyseliny močovej. Možný mechanizmus antihypertenzného účinku hydrochlórtiazidu: modifikovaná rovnováha sodíka, redukcia extracelulárnej vody a objemu plazmy, zmena renálno-vaskulárnej rezistencie, ako aj znížená odozva na noradrenalín a angiotenzín II.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

Farmakodynamické účinky

Ramipril

Užívanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej arteriálnej rezistencie. Veľké zmeny prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie obvykle nenastávajú. Podávanie ramiprilu hypertenzným pacientom vedie k zníženiu krvného tlaku v horizontálnej polohe a v stojí bez kompenzačného zrýchlenia tepu.

U väčšiny pacientov sa prejaví začiatok antihypertenzného účinku jednotlivkej dávky v rozpätí jednej až dvoch hodín po perorálnom užití. Vrchol účinku jednotlivkej dávky sa obvykle dosahuje za 3 až 6 hodín po perorálnom užití. Antihypertenzný účinok jednotlivkej dávky trvá obvykle 24 hodín. Maximálny antihypertenzný účinok pokračujúcej liečby ramiprilom sa obvykle prejaví po 3 až 4 týždňoch. Ukázalo sa, že antihypertenzný účinok sa udržiava počas dlhodobej liečby trvajúcej 2 roky.

Náhle vysadenie ramiprilu nemá za následok rýchle a výrazné opätovné zvýšenie krvného tlaku.

Hydrochlórtiazid

Vylučovanie vody a elektrolytov začína približne 2 hodiny po užití, dosahuje maximum za 4 hodiny a trvá 6 až 12 hodín.

Nástup antihypertenzného účinku sa dostaví za 3 až 4 dni a môže trvať ešte jeden týždeň po prerušení liečby.

Zníženie krvného tlaku sprevádza mierny vzostup filtračnej frakcie, renálno-vaskulárnej rezistencie a plazmovej reninovej aktivity.

Súčasné užívanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu

V klinických štúdiách viedla táto kombinácia k väčšiemu zníženiu krvného tlaku ako v prípadoch, keď boli dané liečivá podávané samostatne. Súčasné užívanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu má sklon k reverzii strát draslíka, ktoré sú spojené s diuretikami a to pravdepodobne blokádou systému renín-angiotenzín-aldosterón. Kombinácia ACE inhibítora s tiazidovým diuretikom vytvára synergický efekt a tiež znižuje riziko hypokaliémie, ktoré spôsobuje samostatne podávané diuretikum.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie,

akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a biotransformácia

Ramipril

Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu: maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilu sa dosahuje v priebehu jednej hodiny. Z dôvodu urinárnej regenerácie je rozsah absorpcie najmenej 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %. Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2 – 4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie ramiprilátu po užití obvyklých dávok ramiprilu raz denne sa dosahuje približne na štvrtý deň liečby.

Distribúcia

Väzbovosť ramiprilu na bielkoviny v sére je približne 73 % a v prípade ramiprilátu je to približne 56 %.

Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazínu, kyselínu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Eliminácia

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Pokles plazmatickej koncentrácie ramiprilátu je viacfázový. Pre svoj silný účinok, nasýtitelnú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu s veľmi nízkou plazmatickou koncentráciou. Po viacnásobných dávkach ramiprilu podávaných raz za deň bol účinný polčas koncentrácie ramiprilátu 13 – 17 hodín po dávkach 5 – 10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25 – 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so satureateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát. Jednorazová perorálna dávka ramiprilu má za následok, že v materskom mlieku je takmer nemerateľná hladina ramiprilu a jeho metabolitu. Avšak účinok viacerých dávok nie je známy.

- Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu porovnanie súvisí s klírensom kreatinínu. Toto má za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu ramiprilátu, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

- Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene je metabolizovanie ramiprilu na ramiprilát oneskorené kvôli zníženej aktivite pečenej esteráz a plazmatická hladina ramiprilu u týchto pacientov je zvýšená. Maximálna koncentrácia ramiprilátu u týchto pacientov však nie je odlišná v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

Hydrochlórtiazid

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa z gastrointestinálneho traktu absorbuje približne 70 % hydrochlórtiazidu. Maximálna koncentrácia hydrochlórtiazidu sa dosiahne 1,5 až 5 hodín.

Distribúcia

Približne 40 % hydrochlórtiazidu sa viaže na plazmové proteíny.

Biotransformácia

Hydrochlórtiazid je v pečeni metabolizovaný v zanedbateľnej miere.

Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa vylučuje takmer úplne (viac než 95 %) renálnou cestou v nezmenenej podobe. Po perorálnom podaní jednotlivej dávky sa 50 až 70 % vylúči do 24 hodín. Polčas eliminácie je 5 až 6 hodín.

- Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

Renálne vylučovanie hydrochlórtiazidu je u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek znížené a renálny klírens hydrochlórtiazidu proporčne súvisí s klírensom kreatinínu. Tento fakt spôsobuje vysokú koncentráciu hydrochlórtiazidu v sére, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

- Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Pri cirhóze pečene sa nezaznamenali žiadne relevantné zmeny vo farmakokinetike hydrochlórtiazidu. Farmakokinetické štúdie u pacientov so zlyhaním srdca nie sú k dispozícii.

Ramipril a hydrochlórtiazid

Súbežné podávanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť jednotlivých zložiek. Kombinovaná tableta sa môže považovať za bioekvivalentnú s liekmi obsahujúcimi každú zložku samotnú.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov a myší nepreukazuje podávanie kombinácie ramiprilu a hydrochlórtiazidu žiadnu akútnu toxickú aktivitu až do dávky 10 000 mg/kg. Opakovanými štúdiami na potkanoch a opiciach boli zistené iba zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov.

Neboli vykonané žiadne štúdie s kombináciou liečiv na mutagenicitu a karcinogenicitu, nakoľko samostatne podávané látky nevykazujú žiadne riziko.

Reprodukčné štúdie na potkanoch a zajacoch odhalili, že kombinácia liečiv je o trochu viac toxická ako samostatne podávané látky, no žiadna zo štúdií nepreukázala teratogénny účinok použitej kombinácie liečiv.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

predželatínovaný kukuričný škrob
nátriumstearylfumarát

hydrogenuhličitan sodný
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA-Al-PVC/Al blister s 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tabletami.

PP nádoba s vysušovadlom a PE krytom s 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

RAMIMED HCT 2,5/12,5: 58/0441/07-S

RAMIMED HCT 5/25: 58/0442/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14.novembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. decembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023