

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ampril HL
2,5 mg/12,5 mg

Ampril HD
5 mg/25 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ampril HL: každá tableta obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Ampril HD: každá tableta obsahuje 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Ampril HL: jedna tableta obsahuje 61,28 mg laktózy.

Ampril HD: jedna tableta obsahuje 122,56 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Ampril HL: biele až takmer biele ploché neobaľované tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na jednej strane a označením „12,5“ na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehĺtanie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Ampril HD: biele až takmer biele ploché neobaľované tablety v tvare kapsuly s označením „25“ s deliacou ryhou na jednej strane a ryhou na hranách tablety.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypertenzie.

Fixná kombinácia dávok je indikovaná pacientom, ktorých krvný tlak nie je možné dostatočne kontrolovať samotným ramiprilom alebo hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Dávku je potrebné individuálne prispôbiť profilu pacienta (pozri časť 4.4) a na základe kontroly krvného tlaku. Podávanie fixnej kombinácie ramiprilu a hydrochlórtiazidu sa zvyčajne odporúča po titracii dávok jednotlivých zložiek.

Liečba Amprilom HL a Amprilom HD sa má začínať najnižšou dostupnou dávkou. V prípade potreby je možné dávku postupne zvyšovať, až kým sa nedosiahne cieľová úroveň krvného tlaku; maximálna povolená dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu denne.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti liečení diuretikami

U pacientov súbežne liečených diuretikami je potrebná zvýšená opatrnosť, pretože sa na začiatku liečby môže vyskytnúť hypotenzia. Pred začatím liečby Amprilom HL a Amprilom HD sa musí zväžiť zníženie dávky diuretika alebo prerušenie liečby diuretikom.

Ak prerušenie liečby nie je možné, odporúča sa začať liečbu najnižšou možnou dávkou ramiprilu (1,25 mg denne) vo voľnej kombinácii. Odporúča sa, aby následne upravená začiatková denná dávka neprevyšovala 2,5 mg ramiprilu/12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Ampril HL a Ampril HD je kontraindikovaný pri závažnej poruche funkcie obličiek pre zložku hydrochlórtiazidu (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek môžu vyžadovať zníženie dávok Amprilu HL a Amprilu HD. Pacienti s klírensom kreatinínu medzi 30 – 60 ml/min majú dostávať najnižšiu fixnú kombináciu dávok ramiprilu a hydrochlórtiazidu po podávaní samotného ramiprilu. Maximálna povolená dávka je 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu denne.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa musí liečba Amprilom HL a Amprilom HD začať iba pod dôsledným lekársym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pri závažnej poruche funkcie pečene je Ampril HL a Ampril HD kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Začiatková dávka má byť nižšia a následná titrácia dávky má byť pozvoľnejšia z dôvodu vyššej pravdepodobnosti výskytu nežiaducich účinkov, a to najmä u veľmi starých a telesne slabých pacientov.

Pediatrická populácia

Z dôvodu nedostatočných údajov o bezpečnosti a účinnosti sa používanie Amprilu HL a Amprilu HD neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Odporúča sa užívať Ampril HL a Ampril HD jedenkrát denne v rovnakom čase, najlepšie ráno.

Ampril HL a Ampril HD možno užívať pred jedlom, pri jedle alebo po jedle, pretože príjem jedla neovplyvňuje jeho biologickú dostupnosť (pozri časť 5.2).

Ampril HL a Ampril HD sa musí prehĺtnuť s tekutinou. Nesmie sa žuť ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorýkoľvek iný ACE (enzým konvertujúci angiotenzín) inhibítor, 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 receptorov angiotenzínu II (AIIRA).
- Extrakorporálna liečba vedúca ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie jedinej funkčnej obličky.
- 2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Laktácia (pozri časť 4.6).
- Závažná porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu < 30 ml/min u nedialyzovaných pacientov.

- Klinicky relevantné poruchy elektrolytov, ktoré môže liečba Amprilom HL a Amprilom HD zhoršiť (pozri časť 4.4).
- Závažná porucha funkcie pečene, hepatálna encefalopatia.
- Súbežné používanie Amprilu HL a Amprilu HD s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Amprilom HL a Amprilom HD 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

Osobitné skupiny pacientov

Gravidita: počas gravidity sa nesmie začať liečba inhibítormi ACE ako napr. ramiprilom alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA). Ak sa pokračovanie liečby inhibítormi ACE/AIIRA nepovažuje za nevyhnutné, majú pacientky plánujúce graviditu prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Ak je gravidita potvrdená, liečba inhibítormi ACE/AIIRA sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

- Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie

Pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón

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

Je potrebné predvídať výraznú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón s potrebou lekárskeho dohľadu vrátane sledovania krvného tlaku, napr. u týchto pacientov:

- pacienti so závažnou hypertenziou,
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním srdca,
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne),
- pacienti s unilaterálnou stenózou renálnej artérie s funkčnou druhou obličkou,
- 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 podstupujúci veľký chirurgický zákrok alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.

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

Chirurgický zákrok

Odporúča sa v prípadoch, kde je to možné, aby sa liečba inhibítormi ACE ako napr. ramiprilom, ukončila jeden deň pred operáciou.

Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie

Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekársky 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 ľudia

Pozri časť 4.2.

- Pacienti s ochorením pečene

Poruchy elektrolytov spôsobené diuretickou liečbou, vrátane liečby hydrochlórtiazidom, môžu u pacientov s ochorením pečene spôsobiť hepatálnu encefalopatiu.

Sledovanie renálnej funkcie

Pred začatím liečby a počas liečby sa má vyšetriť renálna funkcia a prípadne upraviť dávkovanie, najmä v prvých týždňoch liečby. Dôkladné sledovanie je potrebné najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia renálnej funkcie je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo po transplantácii obličiek alebo s renovaskulárnym ochorením, vrátane pacientov s hemodynamicky relevantnou unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ochorením obličiek môžu tiazidy urýchliť urémiu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu rozvinúť kumulatívne účinky liečiva. Ak sa preukáže progredujúca porucha funkcie obličiek, indikovaná zvýšením hladiny nebielkovinového dusíka, je nutné dôkladne prehodnotiť liečbu a zvážiť prerušenie diuretickej liečby (pozri časť 4.3).

Nerovnováha elektrolytov

Podobne ako u iných pacientov liečených 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). Hoci pri užívaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súbežná liečba ramiprilom môže hypokaliémiu navodenú diuretikom znížiť. Riziko hypokaliémie je väčšie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov s rýchlou diurézou, 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 upraviť. Je možnosť vzniku dilučnej hyponatriémie. Zníženie hladiny sodíka môže byť zo začiatku asymptomatické, preto je nevyhnutné pravidelné kontrolovanie hladiny sodíka. U starších pacientov a pacientov s cirhózou musí byť stanovenie častejšie.

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

Monitorovanie elektrolytov: Hyperkaliémia

Inhibitory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane Amprilu HL a Amprilu HD bola pozorovaná hyperkaliémia. Pacienti s rizikom vzniku hyperkaliémie sú najmä pacienti s renálnou insuficienciou, vekom > 70 rokov, nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti užívajúcí draselné soli, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme alebo pacienti užívajúcí iné liečivá spojené so zvýšením draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo antagonisty receptorov angiotenzínu alebo stavy ako sú dehydratácia, akútna dekompenzácia srdca, metabolická acidóza.

Draslík šetriace diuretiká a antagonisty receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibitory ACE a u týchto pacientov sa má pravidelne sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Monitorovanie elektrolytov: 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.

Hepatálna encefalopatia

Poruchy elektrolytov spôsobené diuretickou liečbou, vrátane liečby hydrochlórtiazidom, môžu u pacientov s ochorením pečene spôsobiť hepatálnu encefalopatiu. V prípade hepatálnej encefalopatie sa musí liečba okamžite ukončiť.

Hyperkalciémia

Hydrochlórtiazid stimuluje renálnu reabsorbciu vápnika a môže spôsobiť hyperkalciémiu. Môže tiež ovplyvniť výsledky testu funkcie prístitých teliesok.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky ramiprilu/hydrochlórtiazidu. Liečba ramiprilom/hydrochlórtiazidom 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 (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (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). Opatrnosť je potrebná pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov užívajúcich inhibítor ACE. V prípade výskytu angioedému je nutné liečbu Amprilom HL a Amprilom HD ukončiť.

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

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane Amprilu HL a Amprilu HD (pozri časť 4.8), bol hlásený intestinálny angioedém. Prejavil sa abdominálnou bolesťou (s nauzeou alebo vracaním alebo bez týchto príznakov). Príznaky intestinálneho angioedému ustúpili po vysadení inhibítora ACE.

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 prerušenie liečby Amprilom HL a Amprilom HD.

Neutropénia/agranulocytóza

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

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie používania lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekárske alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Etnické rozdiely

Inhibítory ACE spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej rasy. Podobne ako iné inhibítory ACE, môže byť ramipril 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 tiazidom môže zhoršiť glukózovú toleranciu. U diabetických pacientov môže byť nutné upraviť dávky inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Pri liečbe tiazidovými diuretikami dochádza k zvýšeniu hladiny cholesterolu a triglyceridov.

U niektorých pacientov môže liečba tiazidmi vyvolať hyperurikémiu alebo zjavnú dnu.

Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Kašeľ je typicky neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Pri diferenciálnej diagnostike kašľa sa má vziať do úvahy kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom.

Iné

U pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy, ale bez nej, sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti. Pri užívaní tiazidov bola hlásená možnosť exacerbácie alebo aktivácie systémového lupusu erythematosus.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu 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 majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a antagonisty 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 (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (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).

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, Ampril HL a Ampril HD sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Ampril HL a Ampril HD obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

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

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

Kontraindikované kombinácie

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

Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza dextránsulfátom pre zvýšené riziko ťažkých anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej skupiny antihypertenzív.

Opatrenia pri používaní

Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, trimetoprimu a jeho fixných kombinácií so sulfametoxazolom, takrolimu, cyklosporínu): hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených ramiprilom/hydrochlórtiazidom 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 draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní ramiprilu/hydrochlórtiazidu s inými liekmi zvyšujúcimi draslík v sére, napr. trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie ramiprilu/hydrochlórtiazidu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a často sledovať hladiny draslíka v sére.

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): pacienti užívajúci súbežne kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môžu mať zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie liečivá, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofen, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulosín, terazosín): predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie (pozri časť 4.2 o diuretikách).

Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie liečivá (adrenalin), ktoré môžu oslabiť antihypertenzný účinok ramiprilu: odporúča sa sledovať krvný tlak.

Okrem toho môže byť účinok vazopresorických sympatomimetík oslabený hydrochlórtiazidom.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie liečivá, ktoré môžu meniť počet krviniek: zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Soli lítia: vylučovanie lítia sa môže ACE inhibítormi znížiť, a preto sa môže zvýšiť toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať. Súbežné používanie tiaزيدových diuretík môže ešte zväčšiť už zvýšené riziko lítiovej toxicity pri liečbe ACE inhibítormi. Preto sa neodporúča kombinácia ramiprilu a hydrochlórtiazidu s lítium.

Antidiabetiká vrátane inzulínu: môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Hydrochlórtiazid môže oslabiť účinok antidiabetík. Preto sa v začiatkovej fáze kombinovanej liečby odporúča pozorné sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová: predpokladá sa oslabenie antihypertenzného účinku Amprilu HL a Amprilu HD. Navyše môže súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a zvýšeniu hladiny draslíka.

Perorálne antikoagulanciá: súbežné užívanie hydrochlórtiazidu môže znížiť účinok antikoagulancií.

Kortikosteroidy, ACTH, amfotericín B, karbenoxolón, veľké množstvá sladkého drierka, laxatíva (v prípade dlhodobého užívania) a iné kaliuretiká alebo liečivá znižujúce draslík v plazme: zvýšené riziko hypokaliémie.

Náprstníkové prípravky, liečivá predlžujúce QT interval a antiarytmiká: v prítomnosti poruchy elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia) môže byť zvýšená ich proarytmická toxicita alebo znížený antiarytmický účinok.

Metildopa: možná hemolýza.

Cholestyramín a iné enterálne podávané iónové meniče: znížená absorpcia hydrochlórtiazidu. Sulfónamidové diuretiká sa majú užívať minimálne jednu hodinu pred týmito liekmi alebo štyri až šesť hodín po nich.

Svalové relaxanciá typu kurare: možné zosilnenie a predĺženie myorelaxačného účinku.

Soli vápnika a lieky zvyšujúce plazmatickú hladinu vápnika: v prípade súbežného podávania hydrochlórtiazidu je možné očakávať zvýšenie sérovej hladiny vápnika; preto sa vyžaduje pozorné sledovanie koncentrácie vápnika v sére.

Karbamazepín: riziko hyponatriémie následkom aditívneho účinku hydrochlórtiazidu.

Jód obsahujúce kontrastné látky: v prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, existuje zvýšené riziko akútnej poruchy obličiek, najmä pri použití vysokých dávok jódových kontrastných látok.

Penicilín: hydrochlórtiazid sa vylučuje v distálnom tubule a znižuje exkréciu penicilínu.

Chinín: hydrochlórtiazid znižuje exkréciu chinínu.

Cyklosporín: pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom môže vzniknúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín: pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom môže vzniknúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus, temsirolimus) alebo vildagliptín: pacienti súbežne užívajúci inhibitory mTOR alebo vildagliptín môžu mať zvýšené riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.4).

Inhibitory NEP (neprilyzín): zvýšené riziko angioedému bolo hlásené pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE a inhibítora NEP, ako je racekadotril (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Užívanie Amprilu HL a Amprilu HD sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Gravidita

Epidemiologický dôkaz ohľadom rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na

alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba inhibítorom ACE sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE/antagonistom receptorov angiotenzínu II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“). Ak došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, musia byť dôkladne sledovaní pre možnú hypotenziu, oligúriu a hyperkaliémiu (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú len obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Hydrochlórtiazid v prípade dlhodobého užívania v druhom a treťom trimestri môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a riziko spomalenia rastu. Navyše, v prípade expozície krátko pred pôrodom boli u novorodencov zriedkavo hlásené hypoglykémia a trombocytopenia.

Hydrochlórtiazid môže znížiť plazmatický objem ako aj prietok krvi placentou.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy nie je možná iná liečba.

Dojčenie

Ampril HL a Ampril HD sú kontraindikované počas dojčenia.

Ramipril aj hydrochlórtiazid sa vylučujú do materského mlieka v takej miere, že ich účinky sa u dojčených detí pravdepodobne prejavajú aj pri terapeutických dávkach ramiprilu a hydrochlórtiazidu podávaných dojčiacim ženám. Pre nedostatok informácií o užívaní 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 sa vylučuje do materského mlieka. Užívanie tiazidov v priebehu dojčenia bolo spojené s potlačením alebo dokonca zastavením dojčenia. Môže sa objaviť precitlivenosť na sulfónamidové deriváty, hypokaliémia a jadrový ikterus.

Vzhľadom na potenciál výskytu závažných nežiaducich reakcií z oboch liečiv sa u dojčených detí musí rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu, pričom sa berie do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tablety obsahujúce ramipril/hydrochlórtiazid majú minimálny alebo len mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky poklesu krvného tlaku, ako je závrat) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov).

Toto sa môže stať najmä na začiatku liečby alebo pri zmene terapie z iných liekov.

Niekoľko hodín po užití prvej dávky alebo po prvom užití zvýšenej dávky sa neodporúča viesť vozidlá ani neobsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil ramiprilu + hydrochlórtiazidu zahŕňa nežiaduce reakcie vyskytujúce sa v spojení s hypotenziou a/alebo z dôvodu zvýšenej diurézy. Liečivo ramipril môže vyvolať pretrvávajúci suchý kašeľ, zatiaľ čo hydrochlórtiazid môže zhoršiť metabolizmus glukózy, lipidov a kyseliny močovej. Tieto dve liečivá majú inverzné účinky na draslík v plazme. Medzi závažné nežiaduce reakcie patria angioedém alebo anafylaktické reakcie, poruchy funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, závažné kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná na základe nasledujúcej konvencie:

- veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

- veľmi zriedkavé (< 1/10 000),
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

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

	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>				Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) ¹ .
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		Znížený počet bielych krviniek, znížený počet červených krviniek, pokles hemoglobínu, hemolytická anémia, znížený počet krvných doštičiek.		Zlyhanie kostnej drene, neutropénia vrátane agranulocytózy, pancytopenie, eozinofílie. Hemokoncentrácia v dôsledku straty tekutín.
<i>Poruchy imunitného systému</i>				Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie na ramipril alebo anafylaktické reakcie na hydrochlórtiazid, zvýšené antinukleárne protilátky.
<i>Poruchy endokrinného systému</i>				Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, znížená tolerancia glukózy, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, zhoršenie dny, zvýšenie cholesterolu a/alebo triglyceridov v krvi spôsobené hydrochlórtiazidom.	Anorexia, znížená chuť do jedla. Zníženie draslíka v krvi, smäd spôsobený hydrochlórtiazidom.	Zvýšenie draslíka v krvi spôsobené ramiprilom.	Zníženie sodíka v krvi. Glykozúria, metabolická alkalóza, hypochlorémia, hypomagneziémia, hyperkalcémia, dehydratácia spôsobená hydrochlórtiazidom.
<i>Psychické poruchy</i>		Zhoršená nálada, apatia, úzkosť, nervozita, poruchy spánku vrátane somnolencie.		Stav zmätenosti, nepokoj, poruchy pozornosti.
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy, závrat.	Vertigo, parestézia, tremor, poruchy rovnováhy, pocit pálenia, dysgeúzia, ageúzia.		Mozgová ischémia vrátane ischemickej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického záchvatu, zhoršené psychomotorické schopnosti, parosmia.

<i>Poruchy oka</i>		Poruchy videnia vrátane zahmleného videnia, konjunktivitída.		Xantopsia, znížená lakrimácia spôsobená hydrochlórtiazidom, akútny glaukóm s uzavretým uhlom a/alebo akútna myopia spôsobené hydrochlórtiazidom, choroidálna efúzia spôsobená hydrochlórtiazidom.
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Tinitus.		Poruchy sluchu.
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		Ischémia myokardu vrátane angíny pectoris, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém.		Infarkt myokardu.
<i>Poruchy ciev</i>		Hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa, začervenanie.		Trombóza spôsobená závažným odvodnením, vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, Raynaudov fenomén, vaskulitída.
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Neproductívny dráždivý kašeľ, bronchitída.	Sinusitída, dyspnoe, upchatý nos.	Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) spôsobený hydrochlórtiazidom (pozri časť 4.4)	Bronchospazmus, vrátane zhoršenia astmy. Alergická alveolitída, nekardiogénny pľúcny edém spôsobené hydrochlórtiazidom.
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		Zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy trávenia, abdominálne ťažkosti, dyspepsia, gastritída, nauzea, zápcha. Gingivitída spôsobená hydrochlórtiazidom.	Vracanie, aftózna stomatitída, zápal jazyka, hnačka, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach.	Pankreatitída (pri ACE inhibítoroch boli veľmi výnimočne hlásené prípady fatálneho konca), zvýšené pankreatické enzýmy, angioedém tenkého čreva. Sialoadenitída spôsobená hydrochlórtiazidom.
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi.		Zhoršenie existujúcej proteinúrie. Intersticiálna nefritída spôsobená hydrochlórtiazidom.
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		Cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom), zvýšenie pečeňových enzýmov a/alebo		Akútne zlyhanie pečene, cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie.

		konjugovaného bilirubínu. Kalkulózna cholecystitída spôsobená hydrochlórtiazidom.		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Angioedém: veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; psoriatická 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, urtikária. Systémový lupus erythematosus spôsobený hydrochlórtiazidom.
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Myalgia.		Artralgia, svalový spazmus. Svalová slabosť, muskuloskeletálna stuhnutosť, tetania spôsobené hydrochlórtiazidom.
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>		Prechodná erektilná impotencia.		Znížené libido, gynekomastia.
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava, asténia.	Bolesť na hrudníku, pyrexia.		

¹Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri 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 na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať nadmernú periférnu vazodilatáciu (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardiu, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, srdcovú arytmiu, poruchy vedomia vrátane kómy, cerebrálne kŕče, parézu a paralytický ileus.

U pacientov s predispozíciou (napr. s prostatickou hyperpláziou) môže predávkovanie hydrochlórtiazidom vyvolať akútnu retenciu moču.

Liečba

Pacient má byť dôkladne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná.

Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxikáciu (gastrickú laváž, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa-1-adrenergických agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamid).

Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z celkového obehu odstraňuje slabo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a diuretiká, ATC kód: C09BA05.

Mechanizmus účinku

Ramipril

Ramiprilát, účinný metabolit neaktívnej formy, tzv. prekursora, ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín, kinináza II).

V plazme a v tkanivách tento enzým katalyzuje premenu angiotenzínu I na aktívnu vazokonstrikčnú látku angiotenzín II a štiepi aktívny vazodilatátor bradykinín. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia štiepenia bradykinínu spôsobuje vazodilatáciu.

Keďže angiotenzín II tiež stimuluje uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát znižuje sekréciu aldosterónu.

Priemerná odpoveď na monoterapiu inhibítorom ACE bola nižšia u pacientov čiernej pleti (afro-karibská populácia) s hypertenziou (obvykle ide o populáciu s nízkorenínovou hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík nie je celkom známy. Inhibuje reabsorpciu sodíka a chloridu v distálnom tubule. Zvýšené renálne vylučovanie týchto iónov sprevádza zvýšený výdaj moču (následkom osmotického viazania vody). Zvyšuje sa exkrécia draslíka a horčíka, klesá exkrécia kyseliny močovej. Možný mechanizmus antihypertenzného účinku hydrochlórtiazidu: ovplyvnenie rovnováhy sodíka, redukcia extracelulárnej vody a objemu plazmy, zmena renálno-vaskulárnej rezistencie, ako aj znížená odpoveď na noradrenalín a angiotenzín II.

Farmakodynamické účinky

Ramipril

Užívanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej arteriálnej rezistencie. Vo všeobecnosti nedochádza k žiadnym veľkým zmenám prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Podávanie ramiprilu hypertenzným pacientom vedie k zníženiu krvného tlaku v ľahu aj v stojí bez kompenzačného zrýchlenia tepu.

U väčšiny pacientov sa prejaví začiatok antihypertenzného účinku jednotlivej dávky v rozpätí 1 až 2 hodín po perorálnom podaní. Vrchol účinku jednotlivej dávky sa zvyčajne dosahuje za 3 až 6 hodín po perorálnom podaní. Antihypertenzný účinok jednotlivej dávky zvyčajne trvá 24 hodín.

Maximálny antihypertenzný účinok pokračujúcej liečby ramiprilom sa obvykle prejaví po 3 až 4 týždňoch.

Ukázalo sa, že antihypertenzný účinok pretrváva 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 približne 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 plazmatickej aktivity renínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Súbežné užívanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu

V klinických štúdiách viedla táto kombinácia k väčšiemu zníženiu krvného tlaku ako pri podávaní jednotlivého liečiva samostatne. Súbežné užívanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu má tendenciu k reverzii strát draslíka, ktoré sú spojené s týmto diuretikom, a to pravdepodobne inhibíciou systému renín-angiotenzín-aldosterón. Kombinácia inhibítora ACE s tiazidovým diuretikom má synergický efekt a tiež znižuje riziko hypokaliémie navodené samostatne podávaným diuretikom.

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 antagonistu receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom 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 antagonisty receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a antagonisty 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 aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo antagonistom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

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).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a metabolizmus

Ramipril

Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu; maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilu sa dosahuje v priebehu jednej hodiny. Na základe nálezov z moču je rozsah absorpcie najmenej 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou jedla

v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu je 45 %.

Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2 – 4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie ramiprilátu po užívaní zvyčajných dávok ramiprilu raz denne sa dosahuje približne na štvrtý deň liečby.

Distribúcia

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

Metabolizmus

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

Eliminácia

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Pokles plazmatickej koncentrácie ramiprilátu je viacfázový. Vzhľadom na silnú saturetovateľnú väzbu na ACE a pomalú disociáciu z enzýmu má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych plazmatických koncentráciách.

Po opakovanom podávaní ramiprilu jedenkrát denne bol účinný polčas koncentrácií ramiprilátu 13 – 17 hod pri dávkach 5 – 10 mg a dlhší pri nižších dávkach 1,25 – 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturetovateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát. Jednorazová perorálna dávka ramiprilu má za následok, že hladina ramiprilu a jeho metabolitu je v materskom mlieku takmer nemerateľná. Avšak účinok opakovaných 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 proporčne súvisí s klírensom kreatinínu. Toto má za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu ramiprilátu, ktorá klesá pomalšie ako u osôb s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene je metabolizácia ramiprilu na ramiprilát predĺžená následkom zníženej aktivity pečenevých esteráz a plazmatické hladiny ramiprilu sú u týchto pacientov zvýšené. Maximálna koncentrácia ramiprilátu sa však u týchto pacientov nelíšia od osôb s normálnou funkciou pečene.

Hydrochlórtiazid

Absorpcia

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

Distribúcia

Približne 40 % hydrochlórtiazidu sa viaže na proteíny plazmy.

Metabolizmus

Hydrochlórtiazid je v pečeni metabolizovaný v zanedbateľnej miere.

Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa eliminuje takmer úplne (> 95 %) renálnou cestou v nezmenenej forme. Po perorálnom podaní jednotlivej dávky sa 50 – 70 % dávky vylúči do 24 hodín. Polčas eliminácie je 5 – 6 hodín.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

Renálna exkrécia hydrochlórtiazidu je u pacientov s poruchou funkcie obličiek znížená a renálny klírens hydrochlórtiazidu proporčne súvisí s klírensom kreatinínu. Výsledkom je zvýšená plazmatická koncentrácia hydrochlórtiazidu, ktorá klesá pomalšie ako u osôb s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s cirhózou pečene nebola farmakokinetika hydrochlórtiazidu významne zmenená. Farmakokinetika hydrochlórtiazidu u pacientov so zlyhávaním srdca nebola skúmaná.

Ramipril a hydrochlórtiazid

Súbežné podávanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť jednotlivých zložiek. Kombinovaný liek sa môže považovať za bioekvivalentný s liekmi obsahujúcimi jednotlivé liečivá.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ramipril + hydrochlórtiazid

Podávanie kombinácie ramiprilu a hydrochlórtiazidu u potkanov a myší nevykazuje žiadnu akútnu toxickú aktivitu až do dávky 10 000 mg/kg. Štúdie opakovaných dávok na potkanoch a opiciach ukázali iba zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov.

Neboli vykonané žiadne štúdie s kombináciou liečiv na mutagenicitu a karcinogenitu.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch odhalili, že kombinácia liečiv je o niečo toxickejšia ako jednotlivé liečivá, no žiadna zo štúdií nepreukázala teratogénny účinok kombinácie.

Ramipril

Rozsiahle testovanie mutagenity s použitím viacerých testovacích systémov nepreukázalo, že by mal ramipril mutagénne alebo genotoxické vlastnosti.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach nepreukázali žiadne prejavy akéhokoľvek tumorogénneho účinku.

Renálne tubuly s oxyfilnými bunkami a tubuly s hyperpláziou oxyfilných buniek u potkanov sú považované za odpoveď na funkčné a morfológické zmeny, a nie za neoplastickú alebo preneoplastickú reakciu.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid nebol genotoxický *in vitro* v Amesovom teste mutagenity na kmeňoch *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 a TA 1538 a v teste chromozomálnych aberácií na bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO) ani v *in vivo* testoch na chromozómoch zárodočných buniek myší, chromozómoch buniek kostnej drene čínskeho škrečka a testoch recesívneho letálneho znaku génu viazaného na pohlavný chromozóm drozofily.

Pozitívne výsledky testov sa získali iba v testoch *in vitro* CHO výmeny sesterských chromatíd (klastogenita) (Sister Chromatid Exchange) a v testoch na myších lymfómových bunkách (mutagenita) (Mouse Lymphoma Cell) pri použití koncentrácií hydrochlórtiazidu od 43 do 1 300 µg/ml a v teste non-disjunkcie pri *Aspergillus nidulans* v nešpecifikovanej koncentrácii.

Dvojročné štúdie kŕmením na myšiach a potkanoch vykonané pod záštitou Národného toxikologického programu USA (National Toxicology Program, NTP) neodhalili žiadne dôkazy karcinogénneho potenciálu hydrochlórtiazidu u samíc myší (pri dávkach až do približne 600 mg/kg/deň) ani u samcov a samíc potkanov (pri dávkach až do približne 100 mg/kg/deň). NTP však zistil nejednoznačný dôkaz hepatokarcinogenity u samcov myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenuhličitan sodný
laktóza, monohydrát
kroskarmelóza, sodná soľ
škrob, predželatinovaný
stearyl-fumarát sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (Alu/Alu): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 84, 98 a 100 tabliet v škatuľke.

Bezpečnostný obal (PP) s vysúšadlom a PE uzáverom: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ampril HL: 58/0381/05-S
Ampril HD: 58/0382/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. októbra 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. novembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).