

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ampril HD, 5 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) i 25 mg hydrochlorotiazydru (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletka zawiera 122,56 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe do białawych, niepowlekane, płaskie tabletki w kształcie kapsułki, z rowkiem na jednej stronie i ściankach bocznych, oznaczone 25.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Preparat złożony jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą samego ramiprylu lub hydrochlorotiazydu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie leku złożonego zawierającego ramipryl/ hydrochlorotiazyd raz na dobę, o tej samej porze dnia, najlepiej rano.

Leku zawierający ramipryl/ hydrochlorotiazyd może być przyjmowany przed, podczas lub po posiłku, ponieważ pokarm nie zmienia dostępności biologicznej produktu (patrz punkt 5.2).

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć.

Dorośli

Dawkę należy indywidualizować zgodnie z profilem pacjenta (patrz punkt 4.4) i zależnie od kontroli ciśnienia krwi. Podawanie stałego skojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu zaleca się zwykle po dobraniu dawki każdego składnika indywidualnie.

Stosowanie leku leku złożonego zawierającego ramipryl/ hydrochlorotiazyd należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia tętniczego krwi. Maksymalna dopuszczalna dawka dobowa wynosi 10 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci leczenia diuretykami

U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne zaleca się zachowanie ostrożności, ze względu na możliwość wystąpienia hipotensji po rozpoczęciu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku złożonego zawierającego ramipryl/ hydrochlorotiazyd należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania diuretyków.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Leku zawierający ramipryl/ hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ze względu na zawartość hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek konieczne może być zmniejszenie dawek leku złożonego zawierającego ramipryl/ hydrochlorotiazyd. Pacjenci, u których klirens kreatyniny wynosi od 30 do 60 ml/min, powinni stosować wyłącznie najniższe dawki stałego skojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazyd po okresie monoterapii ramiprylem. Maksymalna dopuszczalna dawka dobową wynosi 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazyd.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie preparatem złożonym zawierającym ramipryl/ hydrochlorotiazyd należy rozpoczynać wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazyd.

Stosowanie preparatu złożonego zawierającego ramipryl/ hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być niższe, a następnie zwiększanie dawki powinno być bardziej stopniowe, ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych.

Dzieci i młodzież

Lek złożony zawierający ramipryl/ hydrochlorotiazyd nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na jakikolwiek inhibitor ACE (inhibitor konwertazy angiotensyny), hydrochlorotiazyd, inne diuretyki tiazydowe, sulfonamidy lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu leczniczego Ampril HD (patrz punkt 6.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE lub AII/A).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczące obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy jednej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek, z klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min u pacjentów niedializowanych.
- Istotnie klinicznie zaburzenia elektrolitowe, które mogą nasilać się pod wpływem leczenia preparatem złożonym zawierającym ramipryl/ hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, encefalopatia wątrobową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża: Podczas ciąży nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE, takich jak ramipryl, ani antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA). O ile kontynuacja leczenia inhibitorem ACE/AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić lek na inny przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE/AIIRA należy niezwłocznie przerwać i, w razie wskazań, rozpocząć terapię alternatywną (patrz sekcje 4.3 i 4.6).

- Pacjenci szczególnie zagrożeni niedociśnieniem

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) są zagrożeni ostrym, wyraźnym spadkiem ciśnienia krwi i pogorszeniem czynności nerek na skutek hamowania ACE. Takie ryzyko występuje zwłaszcza wówczas, gdy inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy, lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

Znaczącą aktywację układu RAA można przewidzieć i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:

- u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- u pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- pacjenci z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem dopływu lub odpływu z lewej komory (np. stenozą zastawki aortalnej lub mitralnej)
- pacjenci z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką
- u pacjentów z niedoborem płynów lub soli oraz u pacjentów, u których taki stan może się rozwinąć (w tym u pacjentów przyjmujących diuretyki)
- u pacjentów z marskością wątroby i/lub wodobrzuszem
- u pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia ogólnego środkami powodującymi hipotensję.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii oraz niedoboru soli (jednakże u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć korzyści podawania płynów w stosunku do ryzyka przeciążenia objęściowego).

Chirurgia

Zaleca się przerwanie leczenia inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę, takim jak ramipryl, na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym, jeśli to możliwe.

Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrej hipotensji

Początkowa łata leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

- Pierwotny hiperaldosteronizm

Skojarzenie ramipryl + hydrochlorotiazyd nie jest leczeniem z wyboru w hiperaldosteronizmie pierwotnym. Jeśli jednak w takim przypadku stosuje się ramipryl + hydrochlorotiazyd, pacjent wymaga dokładnego monitorowania stężenia potasu w osoczu.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*
Patrz punkt 4.2

- *Pacjenci z chorobą wątroby*

Zaburzenia elektrolitowe, będące skutkiem stosowania leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, mogą spowodować encefalopatię wątrobową u pacjentów z chorobą wątroby.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed i w trakcie leczenia korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas

leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z chorobą nerek leki tiazydowe mogą powodować mocznicę. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może dojść do skumulowania działania substancji czynnych. W przypadku postępującego zaburzenia czynności nerek, objawiającego się wzrastającym stężeniem azotu pozabiałkowego, konieczna jest dokładna ponowna ocena leczenia, z rozważeniem odstawienia diuretyków (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w każdym przypadku leczenia diuretykami, należy okresowo oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy w stosownych odstępach czasowych. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów lub elektrolitów (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Stosowanie diuretyków tiazdowych może powodować hipokaliemię, jednak jednocześnie stosowanie ramiprylu może zmniejszać tak wywołaną hipokaliemię. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z szybko wywołaną diurezą, u pacjentów otrzymujących niewielkie ilości elektrolitów oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy lub ACTH (patrz punkt 4.5). Pierwszy pomiar stężenia potasu w osoczu należy wykonać w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Stwierdzona hipokaliemia wymaga skorygowania.

Może wystąpić hiponatremia z rozcielenia. Początkowo zmniejszenie stężenia sodu może być bezobjawowe, dlatego konieczne jest regularne wykonywanie badań. Badania należy wykonywać częściej u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

Hiperkaliemia

Hiperkaliemię obserwuje się u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ampril HD. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są m.in. niewydolność nerek, wiek (> 70 lat), niekontrolowana cukrzyca, stosowanie soli potasu, diuretyków oszczędzających potas i innych substancji czynnych zwiększających stężenie potasu w osoczu oraz stany takie jak odwodnienie, ostra niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca i kwasica metaboliczna. Jeśli równocześnie stosowanie wspomnianych wyżej leków wydaje się potrzebne, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Encefalopatia wątrobową

Zaburzenia elektrolitowe na skutek stosowania leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, mogą spowodować encefalopatię wątrobową u pacjentów z chorobą wątroby. W przypadku encefalopatii wątrobowej należy niezwłocznie przerwać leczenie diuretykami.

Hiperkalcemia

Hydrochlorotiazyd stymuluje wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych i może powodować hiperkalcemię. Może także zakłócać test czynności przytarczyc.

Obrzęk naczynioruchowy

Opisywano obrzęk naczynioruchowy u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy koniecznie przerwać stosowanie leku złożonego zawierającego ramipryl/hydrochlorotiazyd.

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne w warunkach szpitalnych. Pacjenta trzeba obserwować co najmniej 12–24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym jeit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ampril HD (patrz punkt 4.8). Tacy pacjenci zgłaszają się z powodu bólu brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo oraz nasilenie odczynów anafilaktycznych i anafialkoidalnych na jad żmii, a także na inne alergen y wzrastają w warunkach hamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie produktu Ampril HD.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię/agranulocytozę i donoszono o hamowaniu czynności szpiku. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych doradza się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u chorujących równocześnie na kolagenozę (np. chorych na tocznię rumieniowatą lub twardzinę) i u wszystkich pacjentów leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz sekcje 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras.

Ramipryl, jak i inne inhibitory ACE, może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Powodem jest być może większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny wśród osób z nadciśnieniem rasy czarnej.

Sportowcy

Hydrochlorotiazyd może dawać pozytywny wynik kontroli antydopingowej.

Wpływ na metabolizm i układ endokrynowy

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może upośledzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą konieczne może być dostosowanie dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących. Podczas stosowania leków tiazydowych może objawić się utajona cukrzyca.

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych wiąże się ze wzrostem stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

U niektórych pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub pojawić się dna moczanowa.

Kaszel

Donoszono o występowaniu kaszlu podczas stosowania inhibitorów ACE. Co charakterystyczne, kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. W rozpoznaniu różnicowym kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany inhibitorem ACE.

Inne

Odczyn y uczulenio we mogą występować u pacjentów z alergią lub dychawką oskrzelową w wywiadzie, jak też u osób bez takiego obciążenia. Donoszono o możliwości zaostżenia lub uczynienia tocznia rumieniowatego układowego.

Ampril HD zawiera laktozę. Leku nie powinni przyjmować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi schorzeniami typu nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp czy zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia

Metody leczenia pozastrojowego, powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Do takich metod należą dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony wysoce przepuszczalne (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ponieważ zwiększają ryzyko ciężkich odczynów anafialkoidalnych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej klasy.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagonisty angiotensyny II, trymetoprym, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkalemia; dlatego pacjent wymaga ścisłego monitorowania stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre spożycie alkoholu, bakofer, alfuzydyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): można przewidywać wzrost ryzyka hipotensji (patrz punkt 4.2 dotycząca diuretyków).

Sympatomimetyki wazopresyjne i inne substancje (adrenalina), które mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowy efekt ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi.

Allopurinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cykostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać morfologię krwi: zwiększają prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać toksyczność tego leku. Stężenie litu we krwi musi być monitorowane. Równoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększać ryzyko toksyczności litu i nasilać ryzyko już zwiększone przez inhibitory ACE. Nie zaleca się więc kojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu z litem.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą występować objawy hipoglikemii. Hydrochlorotiazyd może natomiast osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych. Szczególnie ścisłe monitorowanie glikemii zaleca się więc w początkowej fazie równoczesnego stosowania leków z obu grup.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPZ) i kwas acetylosalicylowy: można przewidywać osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego produktu Ampril HD. Ponadto równoczesne leczenie inhibitorami ACE i NPZ może prowadzić do wzrostu ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz wzrostu kalenii.

Doustne leki przeciwwzakrzepowe: działanie leków przeciwwzakrzepowych może być słabsze przy równoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazydu.

Kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna B, karbenoksolon, duże ilości preparatów z (korzenia) lukrecji, środki przeciwszczające (długotrwale stosowane) i inne leki zwiększające wydalanie potasu z moczem lub obniżające stężenie potasu w osoczu: wzrost ryzyka hipokalemii.

Preparaty naparstnicy, substancje czynne wydłużające odstęp QT i leki przeciwaritmiczne: ich działanie proarytmiczne może wzrastać, a działanie przeciwaritmiczne – słabnąć w obecności zaburzeń elektrolitowych (np. hipokalemia, hipomagnezemia).

Preparaty naparstnicy, leki wydłużające odcinek QT oraz leki antyarytmiczne: możliwe nasilenie toksyczności proarytmicznej lub osłabienie działania antyarytmicznego w przypadku zaburzenia równowagi elektrolitowej (np. hipokalemia, hipomagnezemia).

Metildopa: możliwość hemodializy.

Cholestyramina lub inne wymienniki jonowe podawane doustnie: zmniejszenie wchłaniania hydrochlorotiazydu. Diuretyki sulfonamidowe należy przyjmować co najmniej godzinę przed takimi lekami lub 4–6 godzin po nich.

Leki typu kurary, działające rozkurczowo na mięśnie: możliwość nasilenia i przedłużenia działania rozkurczowego.

Sole wapnia i leki zwiększające stężenie wapnia w osoczu: w przypadku równoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu można się spodziewać wzrostu stężenia wapnia w surowicy; zatem tacy pacjenci wymagają ścisłego monitorowania stężenia wapnia.

Karbamazepina: ryzyko hiponatremii na skutek addytywnego działania z hydrochlorotiazdem.

Radiologiczne środki cieniujące zawierające jod: w przypadku odwodnienia wywołanego przez diuretyki, w tym hydrochlorotiazyd, wzrasta ryzyko wystąpienia ostrych zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza wówczas, gdy podaje się duże dawki takich środków.

Penicylina: hydrochlorotiazyd wydalą się w kanalikule dystalnym i zmniejsza wydalanie penicyliny.

Chinina: hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie chininy.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie leku złożonego zawierającego ramipryl/ hydrochlorotiazyd nie jest zalecane w pierwszym tryestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i przeciwwskazane w drugim i trzecim tryestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu zarodka na inhibitory ACE w pierwszym tryestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku. Stwierdzono, że ekspozycja na inhibitor ACE / antagonistę receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim tryestrze ciąży powoduje toksyczność płodu u ludzi (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczność u noworodków (niwydolność nerek, niedociśnienie, hiperkalemia) (patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). W przypadku ekspozycji na inhibitor ACE od drugiego tryestru ciąży zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować w kierunku hipotensji, skąpomoczu i hiperkalemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazynu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym tryestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazynu, stosowanie go w drugim i trzecim tryestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w obręku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedzucawkowym ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzję łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd są wydzielane w mleku matki w takiej ilości, że prawdopodobne jest oddziaływanie na niemowlę karmione piersią w przypadku stosowania dawek terapeutycznych ramiprylu i hydrochlorotiazynu przez karmiące matki. Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, preferuje się stosowanie leków o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku noworodków lub wcześniaków karmionych piersią. Hydrochlorotiazyd wydalą się w mleku ludzkim. Przyjmowanie leków tiazydowych przez kobiety karmiące piersią było związane z osłabieniem lub nawet zatrzymaniem laktacji. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów, hiperkalemia i żółtaczka jąder podstawy mózgu. Ze względu na potencjalne występowanie ciężkich działań niepożądanych obu substancji czynnych u niemowląt karmionych piersią należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub o przerwaniu przyjmowania leku, uwzględniając znaczenie leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Tabletki zawierające ramipryl/hydrochlorotiazyd mają mały lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, takie jak zawroty głowy) mogą upośledzać zdolność pacjenta do koncentracji i reakcji, a tym samym stanowić ryzyko w sytuacjach wymagających szczególnej uwagi i koncentracji (np. podczas obsługiwanie pojazdów lub urządzeń mechanicznych).

Powyższe działania niepożądane mogą występować szczególnie na początku leczenia lub podczas zamiany leków.

Nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa skojarzenia ramipryl + hydrochlorotiazyd obejmuje działania niepożądane występujące w związku z hipotensją i (lub) hipowolemią na skutek zwiększonej diurezy. Ramipryl może powodować uporczywy suchy kaszel, zaś hydrochlorotiazyd może prowadzić do pogorszenia metabolizmu glukozy, lipidów i kwasu moczowego. Obie substancje czynne wykazują przeciwstawne działanie na stężenie potasu w osoczu. Ciężkie działania niepożądane obejmują obrzęk naczynioruchowy lub reakcje anafaktyczne, zaburzenie czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenię/agranulocytozę.

Częstość działań niepożądanych jest określona za pomocą następującej konwencji:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa, tachykardia, arytmia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe.		Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zmniejszenie liczby leukocytów, erytrocytów i stężenia hemoglobiny, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość.		Niewydolność szpiku kostnego, neutropenia, w tym agranulocytoza, pancytopenia, eozynofilia. Zagęszczenie krwi na skutek hipowolemii.
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy, parestezje, drżenie, zaburzenia równowagi, uczucie pieczenia,		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny oraz przemieszczający napad niedokrwienny,

		zaburzenia smaku, brak smaku.		upośledzenie zdolności psychomotorycznych, omamy węchowe.
Zaburzenia oka		Zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek.		Widzenie na żółto, zmniejszenie łzawienia przez hydrochlorotiazyd.
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne.		Zaburzenia słuchu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli.	Zapalenie zatok, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa.		Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, niekardiogeny obrzęk płuc z powodu hydrochlorotiazidu.
Zaburzenia żołądka i jelit		Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dolegliwości żołądkowe, niestrawność, zapalenie żołądka, nudności, zaparcia. Zapalenie dziąseł z powodu hydrochlorotiazidu.	Wymioty, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, biegunka, ból w górnym odcinku przewodu pokarmowego, suchość błon śluzowych w jamie ustnej.	Zapalenie trzustki (opisywano wyjątkowo rzadkie przypadki śmiertelne po zastosowaniu inhibitorów ACE), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego. Zapalenie ślinianki z powodu hydrochlorotiazidu.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.		Pogorszenie istniejącego białkomoczu. Śródmiażdżowe zapalenie nerek z powodu hydrochlorotiazidu.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Obrzęk naczynioruchowy: bardzo rzadko niedrożność dróg oddechowych z powodu obrzęku naczynioruchowego ze skutkiem śmiertelnym; łuszczycowe zapalenie skóry, nadmierne pocenie		Martwica toksyczna-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, oddzielanie się płytki paznokcia

		się, wysypka, w szczególności grudkowo- plankowa, świąd, łyśnienie.		od łóżyska, wysypka pęcherzykowa lub liszajowata lub wysypka, pokrzywka.
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe, tkanki łącznej		Bóle mięśni.		Toczeń rumieniowaty układowy z powodu hydrochlorotiazynu. Bóle stawów, skurcze mięśni. Osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo- szkieletowa, ciężka z powodu hydrochlorotiazynu.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niewystarczająca kontrola cukru, obniżenie tolerancji glukozy, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi, pogorszenie dny moczanowej, wzrost stężenia cholesterolu i/lub trójglicerydów z powodu hydrochlorotiazynu	Jadłowstręt, osłabiony apetyt. Hipokaliemia, pragnienie z powodu hydrochlorotiazynu.	Wzrost stężenia potasu we krwi z powodu ramiprylu.	Hiponatremia. Cukromocz, alkalozia metaboliczna, hipochloremia, hipomagnezemia, hiperkaliemia, odwodnienie z powodu hydrochlorotiazynu.
Zaburzenia naczyniowe		Hipotonia ortostatyczna, hipotensja, omdlenia, uderzenia krwi do głowy.		Zakrzepica w przypadku znacznego odwodnienia, zwiększenie naczyń, hipoperfuzja, zjawisko Raynauda, zapalenie naczyń.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, astenia.	Ból w klatce piersiowej, gorączka.		Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczn e na ramipryl lub reakcje anafilaktyczne na hydrochlorotiazyd, wzrost miana przeciwciał przeciwiądrowych.
Zaburzenia układu immunologicznego				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Cholestazyjne lub cytolytyczne zapalenie wątroby (bardzo rzadko opisywano skutek śmiertelny), wzrost aktywności enzymów wątrobowych i/lub skoniugowanej		Ostra niewydolność wątroby, żółtaczk a cholestazyjna, uszkodzenie hepatocytów.

		bilirubiny. Kamienie zapalenie pęcherzyka żółciowego z powodu hydrochlorotiazyd.	
Zaburzenia układu rozmnożczego i piersi		Przenijająca impotencja.	Obniżone libido, ginekomastia.
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju, apatia, niepokoje, nervowość, zaburzenia snu, w tym senność.	Spłątanie, niepokoje ruchowe, zaburzenia uwagi.

4.9 Przedawkowanie

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być m.in.: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźną hipotensją, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości, w tym śpiączka, drgawki pochodzenia mózgowego, niedowłady i porażenna niedrożność jelit.

Przedawkowanie hydrochlorotiazyd może wywołać ostre zatrzymanie moczu u pacjentów predysponowanych do takiego powikłania (np. z rozrostem gruczołu krokowego).

Pacienta należy dokładnie monitorować oraz poddać leczeniu objawowemu i wspomagającemu. Stosuje się głównie detoksyfikację (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów α_1 -adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE i diuretyki, Kod ATC: C09BA05.

Mechanizm działania

Ramipryl

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym katalizuje konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji zwężającej naczyń – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, aktywnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń.

Ponieważ angiotensyna II pobudza ponadto uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje spadek wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskich) z nadciśnieniem tętniczym (populacja zwykle z nadciśnieniem z niskim stężeniem reniny) niż u chorych innych ras.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tej grupy leków moczopędnych nie jest w pełni poznany. Hamują one wchłanianie zwrotne sodu i chlorków w kanalikule dystalnym. Zwiększonemu wydalaniu nerkowemu tych jonów towarzyszy wzrost diurezy (na skutek osmotycznego wiązania wody). Zwiększa się także wydalanie potasu i magnezu, natomiast zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. Mechanizmami działania obniżającego ciśnienie krwi mogą być: modyfikacja gospodarki jonami sodu, zmniejszenie ilości wody pozakomórkowej i objętości osocza, zmiana oporu naczyń nerkowych oraz osłabiona odpowiedź na noradrenalinę i angiotensynę II.

Działanie farmakodynamiczne

Ramipryl

Ramipryl powoduje znaczne zmniejszenie oporu przepływu krwi przez tętnice obwodowe. Na ogół nie powoduje to większych zmian w przepływie nerkowym oraz we współczynniku filtracji kłębuszkowej. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, mierzonego w pozycji leżącej i stojącej, bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego rozpoczyna się w ciągu 1-2 godzin po podaniu doustnym pojedynczej dawki. Maksymalne działanie pojedynczej dawki leku występuje na ogół w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki trwa na ogół 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas ciągłego leczenia ramiprylem występuje na ogół po 3-4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego leczenia utrzymuje się przez okres 2 lat.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje gwałtownego i nadmiernego ponownego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd

podaniu hydrochlorotiazydu początek diurezy występuje w ciągu dwóch godzin, maksymalny efekt działania – po około czterech godzinach i działanie utrzymuje się przez około 6–12 godzin.

Początek działania obniżającego ciśnienie występuje po 3–4 dniach i działanie może utrzymywać się aż do 7 dni po odstawieniu leku.

Obniżeniu ciśnienia towarzyszy nieznaczne zwiększenie ilości przesączu kłębuszkowego, oporu naczyń nerkowych i aktywności reninowej osocza.

Skójzarzone podawanie ramiprylu-hydrochlorotiazydu

W badaniach klinicznych stwierdzono, że takie skojarzenie powoduje większy spadek ciśnienia krwi niż stosowanie każdego z tych leków w monoterapii. Przypuszczalnie dzięki blokadzie układu renina–angiotensyna–aldosteron, dodanie ramiprylu do hydrochlorotiazydu powoduje tendencję do odwracania utraty potasu związanej z takimi diuretykami. Skójzarzenie inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym wywołuje wpływ synergiczny na ciśnienie krwi oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii powodowanej przez sam diuretyk.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne i metabolizm

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej z moczu ustalono, że wskaźnik wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się znacząco w obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność aktywnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny aktywny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu 2–4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu po podawaniu raz na dobę zwykłych dawek ramiprylu występuje po około czterech dobach leczenia.

Dystrybucja

Ramipryl wiąże się z białkami osocza w około 73%, a ramiprylat w około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu oraz estru diketopiperazyny, kwasu diketopiperazyny oraz soli glukuronowej ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity ulegają wydaleniu głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu obniża się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, wysycającego miejsca wiązania z ACE i powolnej dysocjacji połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu. Stwierdzono, że po wielu dniach dawkowania ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek: 1,25–2,5 mg. Różnica ta wiąże się z pojemnością saturacji enzymu dla wiązania ramiprylatu. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu ani metabolitów leku w mleku matki. Efekt dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nerkowe wydalanie ramiprylatu jest obniżone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Wynika stąd podwyższenie stężenia ramiprylatu w osoczu, obniżające się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu spowalnia się na skutek obniżenia aktywności esteraś w wątrobowych i stężenie ramiprylu w osoczu wzrasta. Stężenia maksymalne ramiprylatu u takich pacjentów nie różni się jednak od występującego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Po podaniu doustnym około 70% hydrochlorotiazyd wchłania się z przewodu pokarmowego. Hydrochlorotiazyd osiąga stężenie maksymalne w osoczu w ciągu 1,5–5 godzin.

Dystrybucja

Białka osocza wiążą 40% hydrochlorotiazyd.

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd ulega minimalnemu, nieznaczącemu metabolizmowi wątrobowemu.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest eliminowany prawie całkowicie (> 95%) w postaci niezmienionej przez nerki; 50–70% pojedynczej dawki doustnej ulega eliminacji w ciągu 24 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 5–6 godzin.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nerkowe wydalanie hydrochlorotiazyd obniża się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy hydrochlorotiazyd jest proporcjonalnie związany z klirensem kreatyniny. To powoduje wzrost stężenia hydrochlorotiazyd w osoczu, obniżający się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U chorych z marskością wątroby farmakokinetyka hydrochlorotiazyd nie zmienia się znacząco. Nie badano farmakokinetyki tego związku u chorych z niewydolnością serca.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd

Równoczesne podawanie ramiprylu i hydrochlorotiazyd nie wpływa na ich biodostępność. Produkt złożony można uważać za równoważnik biologiczny produktów zawierających jeden składnik.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów i myszy skojarzenie ramiprylu i hydrochlorotiazynu nie powoduje ostrej toksyczności aż do dawki 10 000 mg/kg. Badania nad wpływem powtarzanych dawek, przeprowadzone u szczurów i małp, wykazały jedynie zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Nie prowadzono badań nad działaniem mutagennym i rakotwórczym tego skojarzenia leków, ponieważ badania in d y w i d u a l n y c h s k ł a d o w y c h p r o d u k t u n i e w y k a z a ł y ż a d n e g o r y z y k a .

W badania nad reprodukcją u szczurów i królików stwierdzono, że takie skojarzenie leków jest trochę bardziej toksyczne niż każdy pojedynczy składnik, ale w żadnym z badań nie zaobserwowano działania teratogennego produktu złożonego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan
Laktoza jednowodna
Kroscarmeloza sodowa
Skrobia żelowana
Sodu stearylofuran

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (aluminium/aluminium) i (lub) pojemnik z PP (bezpieczny pojemnik) z materiałem higroskopijnym i pokrywką z PE.

10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo Mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo Mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12141

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.03.2006 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**