

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ramipril H Actavis 2,5 mg/12,5 mg tablety
Ramipril H Actavis 5 mg/25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ramiprilum 2,5 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 61,3 mg laktózy

Jedna tableta obsahuje ramiprilum 5 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 122,5 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Přípravek Ramipril H Actavis 2,5 mg/12,5 mg: bílé až téměř bílé, ploché, podlouhlé, nepotahované tablety, o rozměrech 4,0 x 8,0 mm s rýhou na jedné straně. Označené 12,5. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

Přípravek Ramipril H Actavis 5 mg/25 mg: bílé až téměř bílé, ploché, podlouhlé, nepotahované tablety, o rozměrech 5,0 x 10,0 mm s rýhou na jedné straně a na bočních stěnách. Označené 25. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze.

Fixní kombinovaná dávka je indikována u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak není možné spolehlivě kontrolovat pouze ramipilem nebo pouze hydrochlorothiazidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Dávku je třeba individuálně přizpůsobit podle profilu pacienta (viz bod 4.4) a na základě krevního tlaku. Podávání kombinovaných tablet s fixní dávkou ramiprilu a hydrochlorothiazidu se doporučuje obvykle po titraci dávky s jednou ze složek.

Léčba přípravkem Ramipril H Actavis má začínat na nejnižší doporučené dávce. V případě potřeby je možné dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadované úrovně krevního tlaku. Maximální povolená denní dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorothiazidu za den.

Zvláštní populace

Pacienti léčení diuretiky

U pacientů současně léčených diuretiky je zapotřebí zvýšená opatrnost, protože se v začátcích léčby může vyskytnout hypotenze. Před začátkem léčby přípravkem Ramipril H Actavis je nutné zvážit snížení dávek diuretik anebo léčbu diuretiky přerušit.

Pokud přerušení léčby diuretiky není možné, je doporučeno, aby byla léčba zahájena nejmenší možnou dávkou ramiprilu (1,25 mg denně) ve volné kombinaci. Následně je doporučeno, aby změna v počáteční denní dávce nepřekročila 2,5 mg ramiprilu / 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při závažné poruše funkce ledvin je přípravek Ramipril H Actavis kontraindikován, protože obsahuje hydrochlorothiazid (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být zapotřebí snížit dávku přípravku Ramipril H Actavis. Pacientům, kteří mají clearance kreatininu v rozsahu 30-60 ml/min, by měla být podávána dávka s nejnižší fixní kombinací ramiprilu a hydrochlorothiazidu po podání samostatné dávky ramiprilu. Maximální povolená dávka je 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorothiazidu denně.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater mírného až středního stupně je možné léčbu přípravkem Ramipril H Actavis zahájit pouze pod důsledným lékařským dohledem a maximální denní dávka je 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Při závažné poruše funkce jater je přípravek Ramipril H Actavis kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Úvodní dávky musí být nižší a následná titrace dávky musí být pomalejší kvůli vyšší pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků, a to zejména u velmi starých a slabých pacientů.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let se léčba přípravkem Ramipril H Actavis nedoporučuje z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat přípravek Ramipril H Actavis jednou denně, každý den ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.

Přípravek Ramipril H Actavis je možné užívat před jídlem, spolu s jídlem anebo po jídle, protože příjem potravy nemá vliv na jeho biologickou dostupnost (viz bod 5.2).

Přípravek Ramipril H Actavis je nutné polknout a zapít tekutinou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakýkoli jiný ACE (angiotenzin konvertující enzym) inhibitor, hydrochlorothiazid a jiná thiazidová diuretika, sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitoru nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRA)).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Ramipril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální renální arteriální stenóza anebo renální arteriální stenóza v jediné funkční ledvině.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Závažná porucha funkce ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min u nedialyzovaných pacientů.
- Klinicky relevantní poruchy elektrolytů, které léčba přípravkem Ramipril H Actavis může zhoršit (viz bod 4.4).
- Závažná porucha funkce jater, hepatická encefalopatie.
- Souběžné užívání přípravku Ramipril H Actavis s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní populace

• *Těhotenství*

V těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory, jako je např. ramipril nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRAs). Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory/AIIRAs nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory/ AIIRAs okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

• Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze

- *Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem*

U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku ACE inhibice, především pokud je ACE inhibitor anebo diuretikum jako doprovodná léčba podáván poprvé, anebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.

Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně sledování krevního tlaku je nezbytné například u pacientů:

- se závažnou hypertenzí
- s dekompenzovaným městnavým selháním srdce
- s hemodynamicky relevantní přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
- s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční
- kteří mají, anebo u nichž může vzniknout nedostatek tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika)
- s cirhózou jater a/nebo s ascitem
- podstupující velkou operaci nebo během anestézie látkami, které navozují hypotenzi.

Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolémii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko objemového přeplnění).

- *Pacienti s rizikem srdeční anebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze*
Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

- Primární hyperaldosteronismus

Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu není lékem volby pro léčbu primárního hyperaldosteronismu. Jestliže ramipril + hydrochlorothiazid užívají pacienti s primárním hyperaldosteronismem, je nutné monitorovat plazmatickou hladinu draslíku.

- Starší pacienti

Viz bod 4.2.

- Pacienti s poruchou funkce jater

Poruchy elektrolytů způsobené diuretickou léčbou, včetně léčby hydrochlorothiazidem, mohou u pacientů s onemocněním jater navodit jaterní encefalopatii.

Operace

Tam, kde je to možné, se doporučuje ukončit léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, jako je např. ramipril, jeden den před operací.

Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledovány funkce ledvin a popřípadě upraveno dávkování. Zvláště důkladné sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko zhoršení funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým selháním srdce anebo po transplantaci ledviny nebo s renovaskulární chorobou u pacientů s hemodynamicky významnou jednostrannou stenózou renální artérie.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s onemocněním ledvin mohou thiazidy urychlit urémií. U pacientů s poruchou funkce ledvin se mohou rozvinout kumulativní účinky léčivého přípravku. Jestliže se prokáže progredující zhoršení funkce ledvin, které je indikované zvýšením hladiny neproteinového dusíku, je nutné důkladně přehodnotit léčbu a uvážit vysazení diuretické léčby (viz bod 4.3).

Elektrolytová nerovnováha

Podobně jako u ostatních pacientů, kteří jsou léčeni diuretiky, je zapotřebí provádět v příslušných intervalech pravidelné stanovení elektrolytů v séru. Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit nerovnováhu tekutin a elektrolytů (hypokalemie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). I když může při užívání thiazidových diuretik vzniknout hypokalemie, souběžná léčba ramiprilem může hypokalemii navozenou diuretiky snížit. Riziko hypokalemie je největší u pacientů s cirhózou jater, u pacientů s velkou diurézou, u pacientů s nedostatečným příjmem elektrolytů a u pacientů současně léčených kortikosteroidy nebo ACTH (viz bod 4.5). První měření plazmatické hladiny draslíku je třeba provést v prvním týdnu po zahájení léčby. Jestliže se zjistí nízká hladina draslíku, je vyžadována její úprava.

Může se vyskytnout diluční hyponatrémie. Snížení hladiny sodíku může být na začátku asymptomatické, a proto je nezbytně nutné pravidelně kontrolovat hladinu sodíku. U starších pacientů a pacientů s cirhózou mají být kontroly častější.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčiku močí, což může vést k hypomagnezémii.

Monitoring elektrolytů: hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně přípravku Ramipril H Actavis byla pozorována hyperkalemie. K pacientům s rizikem hyperkalemie patří pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (více než 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetes mellitus nebo pacienti užívající draselné soli, kalium šetřící diuretika a další léčivé přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě a také onemocnění jako např. dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. Jestliže je považováno současné užívání výše uvedených přípravků za potřebné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Monitoring elektrolytů: hyponatremie

U některých pacientů léčených ramiprilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů s existujícím rizikem vzniku hyponatremie je doporučeno pravidelně monitorovat hladinu sodíku v séru.

Hepatická encefalopatie

Poruchy elektrolytů způsobené diuretickou léčbou včetně léčby hydrochlorothiazidem mohou u pacientů s onemocněním jater navodit hepatickou encefalopatii. V případě hepatické encefalopatie musí být léčba okamžitě ukončena.

Hyperkalcémie

Hydrochlorothiazid stimuluje renální reabsorpci kalcia a může způsobit hyperkalcémii. Rovněž může interferovat při testování funkce příštítných tělísek.

Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). Toto riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj), může být zvýšeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni léčivými přípravky, které mohou způsobit angioedém, jako jsou mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitory (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin nebo inhibitory neprilysinu (NEP) (jako např. racekadotril). Kombinace ramiprilu se sakubitril/valsartanem je kontraindikována z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.5).

V případě angioedému musí být léčba přípravkem Ramipril H Actavis ukončena.

Musí být ihned zahájena neodkladná léčebná opatření. Pacient musí být monitorován nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně přípravku Ramipril H Actavis (viz bod 4.8) byl hlášen intestinální angioedém, který se projevil bolestí břicha (s nauzeou nebo se zvracením anebo bez těchto příznaků). Příznaky intestinálního angioedému odezní po vysazení ACE inhibitoru.

Anafylaktické reakce po dobu desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergenů se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby přípravkem Ramipril H Actavis.

Neutropénie /agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropénie/agranulocytóza a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit možnou leukopénii. Častější sledování je doporučeno v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenové onemocnění (např. lupus erythematosus nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Choroidální efuze, akutní myopie a glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Rozdíly mezi etniky

ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému u pacientů černé pleti v porovnání s ostatními. Podobně jako další ACE inhibitory může být ramipril méně účinný při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci hypertenze s nízkou hladinou reninu v černošské populaci s hypertenzí.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může snížit glukózovou toleranci. U diabetických pacientů může být nutné upravit dávku inzulínu nebo perorálních hypoglykemik. V průběhu léčby thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

Léčba thiazidy byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu a triglyceridů. U některých pacientů může léčba thiazidy vyvolat hyperurikémii nebo dnu.

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající, a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

Jiné

U pacientů s alergií v anamnéze nebo s astmatem bronchiale v anamnéze, ale i bez těchto anamnéz, se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce. Byla popsána možnost exacerbace nebo aktivace systémového lupusu erythematoses.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba Ramipril H Actavis vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Pomocné látky:

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Kontraindikované kombinace

Souběžné užívání ACE inhibitorů se sakubitril/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Léčba ramipilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin od poslední dávky sakubitril/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky přípravku Ramipril H Actavis.

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace při použití některých vysoce propustných dialyzačních membrán (např. polyakrylonitrilové membrány), a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou se sulfátem dextranu z důvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Při léčbě tohoto typu je nutné uvážit použití jiného typu dialyzační membrány, nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

Upozornění pro použití

Soli draslíku, heparin, kalium šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, trimetoprimu, včetně podávání fixní kombinace se sulfamethoxazolem, takrolimu, cyklosporinu): Může se vyskytnout hyperkalemie, proto se vyžaduje sledování hladiny draslíku v séru.

Antihypertenziva (např. diuretika) a jiné látky snižující krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): je třeba očekávat zvýšení rizika hypotenze (viz bod 4.2 pro diuretika).

Vasopresorická sympatomimetika a další léky (epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu: Doporučuje se sledovat krevní tlak. Účinek vasopresorických sympatomimetik může být navíc hydrochlorothiazidem snížen.

Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky, které mohou měnit počet krvinek: zvýšená pravděpodobnost hematologických reakcí (viz bod 4.4).

Soli lithia: ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia vyšší. Proto je třeba sledovat hladinu lithia. Souběžné používání thiazidových diuretik může zvýšit už

zvýšené riziko toxicity lithia při léčbě ACE inhibitory. Proto se kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu s lithiem nedoporučuje.

Antidiabetika včetně inzulínu: Mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Hydrochlorothiazid může zeslabit účinek antidiabetik. Proto se v úvodní fázi kombinované léčby doporučuje pozorně sledovat hladinu glukosy v krvi.

Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová: Je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku přípravku Ramipril H Actavis. Současné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

Perorální antikoagulancia: Současné užívání hydrochlorothiazidu může účinek antikoagulancií snížit.

Kortikosteroidy, ACTH, amfotericin B, karbenoxolon, velké množství lékořice, laxativa (v případě dlouhodobého užívání) a jiné kaliuretické látky nebo látky snižující plazmatickou hladinu draslíku: zvýšené riziko hypokalemie.

Digitalisové přípravky, přípravky prodlužující QT interval a antiarytmika: při poruchách elektrolytů (např. hypokalemie, hypomagnezémie) může být zvýšena jejich proarytmická toxicita anebo sníženy antiarytmické účinky.

Metildopa: možná hemolýza.

Kolestyramin a jiné enterálně podávané iontoměniče: snížené vstřebávání hydrochlorothiazidu. Sulfonamidová diuretika by měla být užívána alespoň jednu hodinu před těmito přípravky anebo čtyři až šest hodin po jejich užití.

Svalová relaxancia typu kurare: možnost zesílení a prodloužení myorelaxačního účinku.

Kalciové soli a léčivé přípravky zvyšující plazmatickou hladinu kalcia: v případě souběžného podávání hydrochlorothiazidu je možné očekávat zvýšení sérové hladiny kalcia, proto je vyžadováno pozorné sledování koncentrace kalcia v séru.

Karbamazepin: riziko hyponatremie v důsledku znásobení účinku hydrochlorothiazidu.

Kontrastní média obsahující jód: v případě dehydratace zapříčiněné užíváním diuretik včetně hydrochlorothiazidu existuje zvýšené riziko akutní poruchy funkce ledvin, zejména při užívání vysokých dávek kontrastních médií obsahujících jód.

Penicilin: hydrochlorothiazid je vylučován v distálním tubulu a redukuje vylučování penicilinu.

Chinin: hydrochlorothiazid snižuje vylučování chininu.

Heparin: Je možné zvýšení hladiny draslíku v séru.

mTOR inhibitory nebo vildagliptin: Zvýšené riziko angioedému je možné u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky obsahující mTOR inhibitory (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo vildagliptin. Zvýšené opatrnosti by se mělo dbát zejména na začátku léčby (viz bod 4.4).

Inhibitory neprilysinu (NEP): Zvýšené riziko angioedému bylo hlášeno při současném podávání ACE inhibitorů a NEP inhibitoru, jako např. racekadotrilu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nedoporučuje se užívat přípravek Ramipril H Actavis v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4) a užívání ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Epidemiologická evidence vztahující se k riziku teratogenicity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyla průkazná, mírné zvýšení rizika ovšem nemůže být vyloučeno. Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nutné, u pacientek plánujících těhotenství by měla být zahájena léčba alternativními antihypertenzními léky s osvědčeným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Když se zjistí těhotenství, je třeba léčbu ACE inhibitory co nejdříve ukončit a, je-li potřeba, zahájit náhradní léčbu.

Prolongovaná expozice ACE inhibitorům/antagonistům receptoru pro angiotenzin II (AIIRA) v druhém a třetím trimestru může indukovat toxicitu u plodů (snížená funkce ledvin, oligohydramnióza, opoždění osifikace lebky) a novorozenců (novorozenecké selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie). (Viz také bod 5.3).

V případě prolongované expozice ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, se doporučují ultrazvuková vyšetření funkce ledvin a lebky. Novorozenci, jejichž matky byly léčeny ACE inhibitory, by měly být přísně sledovány kvůli hypotenzi, oligurii a hyperkalemii (viz také body 4.3. a 4.4).

Hydrochlorothiazid může při delším používání v druhém a třetím trimestru těhotenství způsobit fetoplacentární ischemii a riziko retardace růstu. Dále byly popsány vzácné případy hypoglykémie a trombocytopenie u novorozenců, pokud byli vystaveni hydrochlorothiazidu krátce před porodem. Hydrochlorothiazid může snížit objem plazmy a uteroplacentární průtok krve.

Kojení

Přípravek Ramipril H Actavis je v průběhu kojení kontraindikován.

Ramipril a hydrochlorothiazid jsou vylučovány do mateřského mléka v takové míře, že účinky u kojených dětí jsou pravděpodobné, když se terapeutická dávka ramiprilu a hydrochlorothiazidu podává kojícím matkám. Jelikož nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se užívání ramiprilu během kojení (viz část 5.2) nedoporučuje se užívání přípravku Ramipril H Actavis a měla by být zahájena léčba alternativními antihypertenzními léky s lépe stanoveným bezpečnostním profilem pro použití během kojení, zejména při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka. Thiazidy mohou u kojících žen způsobit pokles až potlačení tvorby mléka. Mohou se vyskytnout případy hypersenzitivity na sulfonamidové deriváty, hypokalemie a jádrového ikteru. Protože u obou léčivých látek existuje možnost závažných reakcí u kojených dětí, je nutné se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu, přičemž je třeba vzít v úvahu důležitost léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. příznaky sníženého krevního tlaku, jako je závrať) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti obzvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů). Může k tomu dojít především na začátku léčby anebo při přecházení z jiných léčivých přípravků na ramipril. Po užití první dávky, stejně jako po prvním užití zvýšené dávky, se doporučuje několik hodin neřídit vozidlo a neobsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil ramiprilu + hydrochlorothiazidu zahrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují ve spojení s hypotenzí a/nebo s odvodněním kvůli zvýšené diuréze. Léčivá látka ramipril může vyvolat přetrvávající suchý kašel, zatímco hydrochlorothiazid může zhoršit metabolismus glukózy, lipidů a kyseliny močové. Tyto dvě léčivé látky mají inverzní vliv na hladinu draslíku v séru. K závažným

nežádoucím účinkům patří angioedém anebo anafylaktické reakce, poruchy funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropénie/agranulocytóza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>				Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Snížený počet bílých krvinek, snížený počet červených krvinek, pokles hemoglobinu, hemolytická anémie, snížený počet krevních destiček		Selhání kostní dřeně, neutropénie včetně agranulocytózy, pancytopenie, eozinofilie, Hemokoncentrace ve smyslu deplece tekutin
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce na ramipril nebo anafylaktické reakce na hydrochlorothiazid, zvýšené antinukleární protilátky
<i>Endokrinní poruchy</i>				Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus, snížená glukózová tolerance, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená kyselina močová v krvi, zhoršení dny, zvýšené hladiny cholesterolu a/nebo triglyceridů v krvi způsobené hydrochlorothiazidem	Anorexie, snížená chuť k jídlu Snížená hladina draslíku v krvi, žízeň způsobená hydrochlorothiazidem	Zvýšená hladina draslíku v krvi způsobená ramiprilem	Snížená hladina sodíku v krvi Glykosurie, metabolická alkalóza, hypochlorémie, hypomagnezémie, hyperkalcémie, dehydratace způsobená hydrochlorothiazidem

<i>Psychiatrické poruchy</i>		Zhoršená nálada, apatie, úzkost, nervozita, poruchy spánku včetně somnolence		Zmatenost, neklid, poruchy pozornosti
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, závrať	Vertigo, parestézie, tremor, poruchy rovnováhy, pocit pálení, dysgeuzie, ageuzie		Mozková ischemie včetně cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, parosmie
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, konjunktivitida		Xanthopsie, snížené slzení způsobené hydrochlorothiazidem, choroidální efuze, sekundární akutní myopie a akutní glaukom s uzavřeným úhlem způsobený hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Tinnitus		Poruchy sluchu
<i>Srdeční poruchy</i>		Ischemie myokardu včetně anginy pectoris, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém		Infarkt myokardu
<i>Cévní poruchy</i>		Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa, zrudnutí		Trombóza při závažné depleci tekutin, vaskulární stenóza, hypoperfúze, Raynaudův fenomén, vaskulitida
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Neproductivní dráždivý kašel, bronchitida,	Sinusitida, dyspnoe, neprůchodný nos	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu Alveolitida alergická, nekardiogenní plicní edém způsobený hydrochlorothiazidem
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Zánět gastrointestinálního traktu, poruchy	Zvracení, aftózní stomatitida,	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly

		trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, gastritida, nauzea, zácpa Gingivitida způsobená hydrochlorothiazidem	glositida, průjem, bolest v horní části břicha, sucho v ústech	velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené pankreatické enzymy, angioedém tenkého střeva Sialoadenitida způsobená hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem), zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu Kalkulózní cholecystitida způsobená hydrochlorothiazidem		Akutní selhání jater, cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; psoriatické dermatitida, hyperhidróza, vyrážka, zejména makulopapulární, pruritus, alopecie		Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, exfoliativní dermatitida, fotosenzitivní reakce, onycholýza, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, kopřivka Systémový lupus erythematosus způsobený hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Myalgie		Artralgie, svalový spasmus Svalová slabost, muskuloskeletální

				strnulost, tetanus způsobený hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi		Zhoršení preexistující proteinurie Intersticiální nefritida způsobená hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		Přechodná erektilní impotence		Snížené libido, gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava, asténie	Bolest na hrudi, pyrexie		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit výrazná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů, selhání ledvin, srdeční arytmie, porucha vědomí včetně komatu, cerebrální křeče, paréza a paralytický ileus.

U predisponovaných pacientů (např. prostatická hyperplázie) může předávkování hydrochlorothiazidem navodit akutní retenci moče.

Léčba

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxifikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa-1 adrenerních agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou obtížně odstraňuje z krevního oběhu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém; ACE inhibitory a diuretika, ATC kód: C09BA05.

Mechanismus účinku

Ramipril

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a v tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice štěpení bradykininu vede k vazodilataci.

Protože angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibitorem byla nižší u pacientů černé pleti (afrokaribská populace) s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u pacientů jiné barvy pleti.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Inhibuje reabsorpci sodíku a chloridu v distálním tubulu. Zvýšené renální vylučování těchto iontů provází zvýšený odtok moči (zapříčiněný osmotickými vazbami vody).

Zvyšuje se exkrece draslíku a hořčíku, klesá vylučování kyseliny močové.

Možné mechanismy antihypertenzního účinku hydrochlorothiazidu by mohly být: modifikovaná rovnováha sodíku, snížení objemu extracelulární vody a objemu plazmy, změna renálně-vaskulární rezistence, stejně jako snížená odezva na norepinefrin a angiotenzin II.

Farmakodynamické účinky

Ramipril

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vstoje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence. U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin, maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin a obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobém podávání po dobu 2 let.

Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

Hydrochlorothiazid

Vylučování vody a elektrolytů začíná přibližně 2 hodiny po užití, dosahuje maxima za 4 hodiny, a trvá 6-12 hodin.

Nástup antihypertenzního účinku se dostaví za 3 až 4 dny a může trvat ještě jeden týden po přerušení léčby.

Snížení krevního tlaku provází mírný vzestup filtrační frakce, renální vaskulární rezistence a plazmatické reninové aktivity.

Klinická účinnost a bezpečnost

Současné užívání ramiprilu a hydrochlorothiazidu

V klinických studiích vedla tato kombinace k většímu snížení krevního tlaku než v případech, kdy byla podávána pouze jedna z těchto léčivých látek. Současné užívání ramiprilu a hydrochlorothiazidu

má reverzní účinek při ztrátách draslíku, který je spojený s diuretiky, a to pravděpodobně proto, že je zablokován systém renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinace ACE inhibitoru s thiazidovým diuretikem vytváří synergický efekt a také snižuje riziko hypokalemie, které způsobuje samostatně podávané diuretikum.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ

($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ramipril

Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy moče je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v

gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Distribuce

Na sérové proteiny se vyvazuje přibližně 73 % ramiprilu a v případě ramiprilátu je to přibližně 56 %.

Biotransformace

Ramipril se téměř úplně metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazinu, kyselinu diketopiperazinovou a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Eliminace

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami.

Pokles plazmatické koncentrace ramiprilátu je vícefázový. Pro svou silnou saturovatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13-17 hodin po dávkách 5-10 mg a delší po nižších dávkách 1,25-2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

Kojení

Při jednorázové perorální dávce ramiprilu je hladina ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléku nedetekovatelná.

Účinek opakovaných dávek však není znám.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snižena a renální clearance ramiprilátu proporcčně souvisí s clearance kreatininu. To má za následek zvýšenou plazmatickou koncentraci ramiprilátu, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

U pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od pacientů s normální funkcí jater.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání se z gastrointestinálního traktu absorbuje přibližně 70 % hydrochlorothiazidu. Maximální koncentrace hydrochlorothiazidu je dosaženo za 1,5 až 5 hodin.

Distribuce

Přibližně 40% hydrochlorothiazidu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Hydrochlorothiazid je v zanedbatelné míře metabolizován v játrech.

Eliminace

Hydrochlorothiazid se vylučuje téměř úplně (více než 95%) renální cestou v nezměněné podobě. Po perorálním podání jednorázové dávky se 50 až 70% vyloučí do 24 hodin. Poločas eliminace je 5 až 6 hodin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

Vylučování hydrochlorothiazidu ledvinami je u pacientů s poruchou funkce ledvin snižené a renální clearance hydrochlorothiazidu proporcčně souvisí s clearance kreatininu. Tento fakt způsobuje vysokou koncentraci hydrochlorothiazidu v plazmě, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

Při cirhóze jater nebyly zaznamenány žádné relevantní změny ve farmakokinetice hydrochlorothiazidu. Farmakokinetické studie u pacientů se selháním srdce nejsou k dispozici.

Ramipril a hydrochlorothiazid

Současné podávání ramiprilu a hydrochlorothiazidu nemá žádný vliv na biologickou dostupnost jednotlivých složek. Kombinovaná tableta může být považována za bioekvivaletní lékům obsahujícím každou složku samostatně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ramipril + Hydrochlorothiazid

Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu nevykazovala při podávání potkanům a myším žádnou akutní toxickou aktivitu až do dávky 10 000 mg/kg. Ve studiích na potkanech a opicích byly zjištěny jen změny hodnot elektrolytů po opakovaném podávání.

Reprodukční studie na potkanech a králících prokázaly o něco vyšší toxicitu kombinace léčivých látek, než je toxicita obou látek jednotlivě. Studie však neodhalily žádný teratogenní účinek použité kombinace léčivých látek.

S kombinací léčivých látek nebyly provedeny žádné studie zaměřené na mutagenitu a kancerogenitu.

Ramipril

Rozsáhlé testování mutagenity pomocí několika testovacích systémů neprokázalo, že by ramipril měl mutagenní nebo genotoxické vlastnosti.

Dlohodobé studie na potkanech a myších neprokázalo žádný tumorigenní účinek.

Renální tubuly s oxyfilními buňkami a tubuly s oxyfilní buněčnou hyperplazií u potkanů jsou považovány za odpověď na funkční změny a morfologické změny, a nikoli za neoplastickou nebo preneoplastickou odpověď.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid nebyl genotoxický *in vitro* v Amesově testu mutagenity s využitím kmenů *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 a TA 1538 a v testu chromozomových aberací na buňkách ovarií křečička čínského (CHO) nebo *in vivo* v testech používajících chromozomy myších zárodečných buněk, chromozomy kostní dřeně křečička čínského a recesivně letální gen *Drosophila* vázaný na pohlaví. Pozitivní výsledky testu byly získány pouze v *in vitro* testech výměny sesterských chromatid na buňkách ovarií křečička čínského (klastogenita) a na myších lymfomových buňkách (mutagenita), s použitím koncentrací hydrochlorothiazidu od 43 do 1300 µg/ml a v nondisjunkčním testu *Aspergillus nidulans* při nespecifikované koncentraci.

Dvouleté studie výživy na myších a potkanech provedené pod záštitou amerického Národního toxikologického programu (NTP) neodhalily žádné důkazy o karcinogenním potenciálu hydrochlorothiazidu u samic myší (v dávkách až přibližně 600 mg/kg/den) nebo u samců a samic potkanů (v dávkách až přibližně 100 mg/kg/den). NTP však zjistil nejednoznačný důkaz hepatokarcinogenity u samců myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob, natrium-stearyl-fumarát, hydrogenuhličitan sodný, monohydrát laktózy, sodná sůl kroskarmelózy.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

Blistry: Uchovávejte v původním obalu.

Lahvička: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al/Al) a/nebo PP-lahvička (Securitainer) s vysušovadlem a PE uzávěrem.

Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ramipril H Actavis 2,5 mg/12,5 mg: 58/286/05-C

Ramipril H Actavis 5 mg/25 mg: 58/287/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 8. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 10. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 12. 2023