

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramizek HCT, 2,5 mg + 12,5 mg, tabletki

Ramizek HCT, 5 mg + 25 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramizek HCT 2,5 mg + 12,5 mg

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Ramizek HCT 5 mg + 25 mg

Każda tabletki zawiera 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki Ramizek HCT o mocy 2,5 mg + 12,5 mg zawiera 64,5 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki Ramizek HCT o mocy 5 mg + 25 mg zawiera 129 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Ramizek HCT 2,5 mg + 12,5 mg: białe lub prawie białe tabletki, w kształcie kapsułki, niepowlekane, płaskie, 4 x 8 mm, z rowkiem po jednej stronie i napisem „12.5”.

Linia podziału na tabletki tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

Ramizek HCT 5 mg + 25 mg: białe lub prawie białe tabletki, w kształcie kapsułki, niepowlekane, płaskie, 5 x 10 mm, z rowkiem po jednej stronie i napisem „25”.

Tabletkę można podzielić na dwie równe części.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie produktu złożonego jest wskazane u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego podczas monoterapii ramiprylem lub hydrochlorotiazynem (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu Ramizek HCT raz na dobę, o tej samej porze, najlepiej rano.

Produkt Ramizek HCT można przyjmować przed posiłkiem, podczas lub po posiłku, ponieważ pokarm nie zmienia dostępności biologicznej produktu (patrz punkt 5.2).

Produkt Ramizek HCT należy połykać popijając płynem. Produktu nie wolno żuć ani kruszyć.

### ***Dorośli***

Dawkę należy dostosować indywidualnie odpowiednio do profilu pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego. Podawanie produktu złożonego zawierającego ramipryl i hydrochlorotiazyd (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1) zaleca się zazwyczaj po oddzielnym określeniu dawki poszczególnych substancji czynnych.

Stosowanie produktu Ramizek HCT należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać do osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia krwi; maksymalne dopuszczalne dawki dobowe to 10 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

### ***Szczególne grupy pacjentów***

#### *Pacjenci leczeni diuretykami*

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami, ponieważ na początku stosowania produktu Ramizek HCT może wystąpić niedociśnienie. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie diuretyku, zanim rozpocznie się leczenie produktem Ramizek HCT.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Produkt Ramizek HCT jest przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ze względu na zawartość hydrochlorotiazynu (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać zmniejszenia dawki produktu Ramizek HCT. Pacjentom z klirensiem kreatyniny 30–60 ml/min należy podawać najmniejszą dawkę produktu złożonego zawierającego ramipryl i hydrochlorotiazyd po okresie monoterapii ramiprylem. Maksymalne dopuszczalne dawki dobowe w takich przypadkach to 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem Ramizek HCT należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, a maksymalne dawki dobowe wynoszą 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Produkt Ramizek HCT jest przeciwwskazany w przypadkach ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Należy stosować mniejszą dawkę początkową i wolniej zwiększać dawkę, z powodu większego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i wycieńczonych.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Ramizek HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), hydrochlorotiazyd, inne diuretyki tiazydowe, sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub podczas wcześniejszego stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Laktacja (patrz punkt 4.6)

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min u pacjentów niedializowanych.
- Klinicznie istotne zaburzenia elektrolitowe, które mogą nasilać się po leczeniu produktem Ramizek HCT (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, encefalopatia wątrobowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramizek HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### 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 dalsze leczenie inhibitorem ACE/ AIIRA nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić lek na alternatywny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE/AIIRA należy niezwłocznie przerwać, a w razie wskazań należy rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci narażeni na szczególne ryzyko niedociśnienia*

- *Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*

Pacjenci z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron są narażeni na ryzyko ostrego, znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz pogorszenia czynności nerek w związku z zahamowaniem ACE, szczególnie w przypadku, gdy inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk zostaną podane po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy przewidywać znaczną aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron i zapewnić odpowiedni nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnymi zaburzeniami napływu do lewej komory lub z utrudnieniem odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, z drugą czynną nerką,
- pacjentów z niedoborem płynów lub soli, bądź u których mogą wystąpić takie zaburzenia (w tym u pacjentów stosujących diuretyki),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych poważnym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie.

Z reguły zaleca się, aby skorygować odwodnienie, hipowolemię oraz niedobór elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia (jednak u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie wyrównawcze należy dokładnie rozważyć w kontekście ryzyka przewodnienia).

- *Zabiegi operacyjne*

Zaleca się, aby w miarę możliwości odstawić leczenie z zastosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny, takiego jak ramipryl, na jeden dzień przed zabiegiem operacyjnym.

- *Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tetniczego*

We wstępnej fazie leczenia wymagany jest szczególny nadzór medyczny.

- *Hiperaldosteronizm pierwotny*

Skojarzenie ramiprylu + hydrochlorotiazyd nie stanowi leczenia z wyboru w hiperaldosteronizmie pierwotnym. Jednak w przypadku stosowania ramiprylu + hydrochlorotiazydu u pacjenta z hiperaldosteronizmem pierwotnym wymagane jest monitorowanie stężenia potasu w osoczu.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

- *Pacjenci z chorobami wątroby*

Zaburzenia elektrolitowe związane ze stosowaniem leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, mogą spowodować encefalopatię wątrobową u pacjentów z chorobą wątroby.

### ***Monitorowanie czynności nerek***

Należy oceniać czynność nerek przed leczeniem i w trakcie leczenia oraz odpowiednio dostosowywać dawki, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie ściśle monitorowanie jest konieczne w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

### **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS):**

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

### ***Zaburzenia czynności nerek***

U pacjentów z chorobą nerek tiazydy mogą wywołać mocznicę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić kumulacja efektów działania substancji czynnych. Jeśli narastające zaburzenia czynności nerek staną się wyraźne, na co może wskazywać zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego, konieczna jest dokładna ponowna ocena leczenia z rozważeniem odstawienia diuretyków (patrz punkt 4.3).

### ***Zaburzenia równowagi elektrolitowej***

Tak jak u każdego pacjenta otrzymującego leki moczopędne, należy okresowo, w odpowiednich odstępach czasu, oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę wodno - elektrolitową (powodując hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Chociaż hipokaliemia może rozwinąć się podczas stosowania diuretyków tiazydowych, jednoczesna terapia ramiprylem może zmniejszać hipokaliemię spowodowaną diuretykami. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z gwałtowną diurezą, u pacjentów z niedostateczną podażą elektrolitów oraz u pacjentów otrzymujących 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 występować hiponatremia z rozcieńczenia. Zmniejszenie stężenia sodu może początkowo nie powodować objawów; z tego powodu niezbędne jest regularne wykonywanie badań laboratoryjnych. Badania należy wykonywać częściej u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z marskością wątroby.

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

### ***Hiperkaliemia***

Hiperkaliemia może wystąpić podczas leczenia inhibitorem ACE. Pacjenci, u których występuje ryzyko wystąpienia hiperkaliemii to między innymi pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą,

hipoaldosteronizmem lub Ci stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli oszczędzające potas; lub pacjenci przyjmujący inne aktywne substancje związane z podwyższeniem potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem). Jeśli jednoczesne przyjmowanie wymienionych powyżej leków uważa się za stosowne, zaleca się regularne monitorowanie poziomu potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

### ***Encefalopatia wątrobowa***

Zaburzenia elektrolitowe związane ze stosowaniem leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, mogą spowodować encefalopatię wątrobową u pacjentów z chorobą wątroby. Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku encefalopatii wątrobowej.

### ***Hiperkalcemia***

Hydrochlorotiazyd zwiększa nerkowe wchłanianie zwrotne wapnia i może powodować hiperkalcemię. Produkt ten może też powodować nieprawidłowe wyniki badań czynności przytarczyc.

### ***Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy***

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić produkt Ramizek HCT.

Należy wówczas niezwłocznie wdrożyć leczenie ratunkowe. Pacjenta należy obserwować przez co najmniej 12 do 24 godzin i można wypisać go z placówki medycznej dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) mogą być zagrożeni wystąpieniem podwyższonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych i języka, z lub bez wystąpienia problemów z oddychaniem) (patrz punkt 4.5).

### ***Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania***

Podczas hamowania ACE zwiększa się ryzyko wystąpienia oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów oraz inne alergeny. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie produktu Ramizek HCT.

### ***Neutropenia/agranulocytoza***

W rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę; opisywano również zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze monitorowanie zaleca się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u osób ze współistniejącymi kolagenozami (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną), a także u wszystkich osób leczonych innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany w morfologii krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### ***Różnice etniczne***

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób należących do rasy czarnej niż u osób należących do innych ras, być może z powodu większej częstości występowania małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

### ***Sportowcy***

Hydrochlorotiazyd może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

### ***Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzny***

Leczenie tiazydami może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących. Podczas terapii tiazydami może ujawnić się utajona klinicznie cukrzyca.

Z leczeniem diuretykami tiazydowymi wiąże się zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów. U niektórych pacjentów otrzymujących tiazydy może wystąpić hiperurykemia lub mogą pojawić się objawy dny moczanowej.

### ***Kaszel***

W związku ze stosowaniem inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Cechą charakterystyczną tego kaszlu jest brak odkrztuszania, uporczywość i ustępowanie po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

### ***Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry***

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

### ***Inne***

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu mogą występować reakcje nadwrażliwości. Opisywano możliwość zaostrzenia lub aktywacji toczenia rumieniowatego układowego.

### ***Laktoza***

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie mogą stosować tego produktu.

Każda tabletką o mocy 2,5 mg + 12,5 mg zawiera 38 mmol (0,9 mg) sodu.

Każda tabletką o mocy 5 mg + 25 mg zawiera 76 mmol (1,8 mg) sodu.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### ***Przeciwwskazane skojarzenia leków***

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Zabiegi zewnątrzustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ładunku ujemnym, takie jak dializa lub hemofiltracja z zastosowaniem niektórych błon wysokoprzepływowych (np. błon z poliakrylonitrylu) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu z powodu zwiększonego ryzyka ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeżeli leczenie takie jest wymagane, należy rozważyć użycie innego typu błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

### ***Środki ostrożności dotyczące stosowania***

*Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas oraz inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim, takrolimus, cyklosporyna):* Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego wymagane jest monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

*Trimetoprim, również występujący w produktach złożonych z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol):* U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE z trimetoprimem lub jego produktami złożonymi z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol) obserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

*Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) oraz inne substancje, które mogą zmniejszać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, spożycie dużej ilości alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna):* Należy spodziewać się zwiększenia ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.2 odnośnie diuretyków).

*Sympatykomimetyki wazopresyjne i inne substancje (np. adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu:* Zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego.

*Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać liczbę krwinek:* Podwyższone ryzyko reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

*Sole litu:* Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, co może powodować zwiększenie toksyczności litu. Należy monitorować stężenie litu. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać i tak podwyższone ryzyko działania toksycznego litu podczas przyjmowania inhibitorów ACE. Dlatego nie zaleca się skojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu z litem.

*Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina:* Może wystąpić reakcja hipoglikemiczna. Hydrochlorotiazyd może osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych. Dlatego na początku leczenia skojarzonego zaleca się szczególnie uważne monitorowanie glikemii.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy:* Należy spodziewać się osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego produktu Ramizek HCT. Ponadto jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i wystąpienia hiperkaliemii.

*Doustne leki przeciwzakrzepowe:* Działanie przeciwzakrzepowe może być zmniejszone w przypadku jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu.

*Kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna B, karbenoksolon, duże ilości lukrecji, środki przeczyszczające (w przypadku długotrwałego stosowania) i inne środki zwiększające wydalanie potasu z moczem lub zmniejszające stężenie potasu w osoczu:* zwiększone ryzyko hipokaliemii.

*Preparaty naparstnicy, substancje czynne wydłużające odstęp QT i leki przeciwartmyczne:* ich działanie proarytmiczne może być nasilone, a działanie przeciwartmiczne osłabione w przypadku zaburzeń elektrolitowych (np. hipokaliemia, hipomagnezemia).

*Metylodopa:* Możliwość wystąpienia hemolizy.

*Kolestyramina lub inne wymienniki jonowe podawane doustnie:* zmniejszenie wchłaniania hydrochlorotiazydu. Diuretyki sulfonamidowe należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub 4–6 godzin po zastosowaniu tych produktów.

*Leki zwiotczające mięśnie typu kurary:* możliwość nasilenia i przedłużenia działania zwiotczającego mięśnie.

*Sole wapnia i produkty lecznicze zwiększające stężenie wapnia w osoczu:* w przypadku jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu można spodziewać się zwiększenia stężenia wapnia w surowicy; dlatego należy monitorować stężenie wapnia w surowicy.

*Karbamazepina:* ryzyko hiponatremii na skutek addytywnego działania z hydrochlorotiazydem.

*Radiologiczne środki cieniujące zawierające jod:* w przypadku odwodnienia wywołanego przez diuretyki, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększa się ryzyko wystąpienia ostrych zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza w przypadku podawania dużych dawek tych środków.

*Penicylina*: hydrochlorotiazyd jest wydalany w kanaliku dystalnym i zmniejsza wydalanie penicyliny.

*Chinina*: hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie chininy.

*Inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, everolimus, syrolimus)*: U pacjentów przyjmujących jednocześnie takie leki, jak inhibitory mTOR może zwiększać się ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża:*

Nie zaleca się stosowania produktu Ramizek HCT w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu Ramizek HCT w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działań teratogennych po zastosowaniu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, choć nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE nie zostanie uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić produkt na inne leki przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać, a w razie potrzeby należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitor ACE/antagonistę receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działanie na płód u ludzi (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczność u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3). W razie narażenia na inhibitor ACE w drugim lub trzecim trymestrze ciąży zaleca się wykonanie badania USG oceniającego czynność nerek i czaszkę płodu. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd, w przypadku długotrwałego narażenia w trzecim trymestrze ciąży, może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe i ryzyko opóźnienia wzrostu. Ponadto opisywano rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków narażonych na hydrochlorotiazyd w okresie bliskim porodu. Hydrochlorotiazyd może zmniejszyć objętość osocza, jak również maciczno-łożyskowy przepływ krwi.

##### *Karmienie piersią:*

Produkt Ramizek HCT jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd przenikają do mleka matki w takim stopniu, że mogą oddziaływać na niemowlę karmione piersią w przypadku stosowania przez kobietę terapeutycznych dawek ramiprylu i hydrochlorotiazylu. Dane dotyczące stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią są niewystarczające, dlatego zaleca się podawanie leków alternatywnych o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w tym okresie, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka ludzkiego. Tiazydy stosowane w okresie karmienia piersią powodują zmniejszenie lub nawet zahamowanie laktacji. U niemowląt może występować nadwrażliwość na substancje czynne – pochodne sulfonamidowe, hipokaliemia i żółtaczką jąder podstawy mózgu. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji u niemowląt karmionych piersią, powodowanych przez obie substancje czynne, należy podjąć decyzję czy zaprzestać karmienia piersią, czy odstawić lek, uwzględniając znaczenie leczenia dla matki.

##### *Płodność:*

Nie wiadomo czy ramipryl i (lub) hydrochlorotiazyd wpływają na płodność u ludzi.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u szczurów otrzymujących ramipryl.



#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia krwi, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, a tym samym mogą stwarzać zagrożenie w sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Może się to zdarzyć w szczególności na początku leczenia, a także w przypadku zmiany stosowanych produktów. Po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki nie należy przez kilka godzin prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa skojarzenia ramipryl + hydrochlorotiazyd obejmuje działania niepożądane występujące w związku z niedociśnieniem i (lub) hipowolemią na skutek zwiększonej diurezy. Substancja czynna, ramipryl, może powodować uporczywy, suchy kaszel, natomiast substancja czynna, hydrochlorotiazyd, może prowadzić do zaburzeń metabolizmu glukozy, lipidów i kwasu moczowego. Te dwie substancje czynne wywierają odwrotny wpływ na stężenie potasu w osoczu. Ciężkie działania niepożądane obejmują obrzęk naczynioruchowy lub reakcję anafilaktyczną, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenię/agranulocytozę.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>				Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość hemolityczna, zmniejszenie liczby płytek krwi		Niewydolność szpiku kostnego, neutropenia, w tym agranulocytoza, pancytopenia, eozynofilia; zągęszczenie krwi na skutek hipowolemii

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne spowodowane przez ramipryl lub reakcja anafilaktyczna na hydrochlorotiazyd, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Niedostateczna kontrola cukrzycy, zmniejszenie tolerancji glukozy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, nasilenie dny, zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) triglicerydów we krwi spowodowane przez hydrochlorotiazyd	Anoreksja, zmniejszenie apetytu  Hipokaliemia, pragnienie spowodowane przez hydrochlorotiazyd	Zwiększenie stężenia potasu we krwi spowodowane przez ramipryl	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi  Glikozuria, zasadowica metaboliczna, hipochloremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, odwodnienie spowodowane przez hydrochlorotiazyd
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>				Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Obniżenie nastroju, apatia, lęk, pobudliwość nerwowa, zaburzenia snu, w tym senność		Stan splątania, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia uwagi
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezja, drżenie, zaburzenia równowagi, uczucie pieczenia, zaburzenia smaku, utrata odczuwania smaku		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, zaburzenia sprawności psychoruchowej, zaburzenia węchu

<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek		Widzenie na żółto, zmniejszenie wydzielania łez powodowane przez hydrochlorotiazyd
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Szum uszny		Zaburzenia słuchu
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa, częstoskurcz, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		Zawał mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)		Zakrzepica na skutek ciężkiej hipowolemii, zwężenie naczyń, hipoperfuzja tkanek, objaw Raynauda, zapalenie naczyń krwionośnych
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli	Zapalenie zatok przynosowych, duszność, niedrożność nosa z powodu przekrwienia błony śluzowej		Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy  Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, niekardiogeny obrzęk płuc spowodowany przez hydrochlorotiazyd
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, nieżyt błony śluzowej żołądka, nudności, zaparcie  Zapalenie dziąseł spowodowane przez hydrochlorotiazyd	Wymioty, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, biegunka, ból z nadbrzuszu, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zapalenie trzustki (w wyjątkowych przypadkach opisywano przypadki zakończone zgonem po zastosowaniu inhibitorów ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego  Zapalenie ślinianek spowodowane przez hydrochlorotiazyd

<p><i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i></p>		<p>Zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (zgon należy do rzadkich następstw), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej</p> <p>Kamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego spowodowane przez hydrochlorotiazyd</p>		<p>Ostra niewydolność wątroby, żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów</p>
<p><i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i></p>		<p>Obrzęk naczynioruchowy: niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu; łuszczycopodobne zapalenie skóry, nadmierna potliwość, wysypka, w szczególności plamkowo-grudkowa, świąd, łysienie</p>		<p>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nasilenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne, oddzielanie się paznokcia od łożyska, wysypka o typie pęcherzyca lub liszaja na skórze lub błonach śluzowych, pokrzywka</p> <p>Toczeń rumieniowaty układowy spowodowany przez hydrochlorotiazyd</p>
<p><i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i></p>		<p>Ból mięśni</p>		<p>Ból stawów, kurcze mięśni</p> <p>Oslabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, tężyczka spowodowana przez hydrochlorotiazyd</p>

<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, nasilenie diurezy, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Nasilenie wcześniej występującego białkomoczu  Śródmiąższowe zapalenie nerek spowodowane przez hydrochlorotiazyd
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Przemijające zaburzenia erekcji		Osłabienie libido, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Uczucie zmęczenia, osłabienie	Ból w klatce piersiowej, gorączka		

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźnym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości, w tym śpiączka, drgawki pochodzenia mózgowego, niedowład i porażenna niedrożność jelit.

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

Pacjentów należy ściśle monitorować, a leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący.

Sugerowane postępowanie obejmuje głównie detoksykację (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) oraz działania mające na celu przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest słabo usuwany z krążenia ogólnego podczas hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki, ramipryl i diuretyki, kod ATC C09BA05

### ***Mechanizm działania***

#### *Ramipryl*

Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – 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 zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (w tej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje małą aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego diuretyków tiazydowych nie jest do końca poznany. Hamuje on wchłanianie zwrotne sodu i chlorków w kanalikule dystalnym. Zwiększonemu wydalaniu nerkowemu tych jonów towarzyszy nasilenie 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 reakcja na noradrenalinę i angiotensynę II.

### ***Działania farmakodynamiczne***

#### *Ramipryl*

Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie występują duże zmiany przepływu osocza przez nerki ani współczynnika przesączania kłębuszkowego. Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie pojedynczej dawki leku staje się widoczny po upływie 1–2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle 3–6 godzin po zastosowaniu leku. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe ramiprylu podczas ciągłego leczenia jest na ogół widoczne po 3–4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego 2 lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego (zjawiska z odbicia).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Po podaniu hydrochlorotiazylu początek diurezy występuje w ciągu 2 godzin, maksymalne działanie – po około 4 godzinach, a działanie to utrzymuje się przez około 6 do 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.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem

zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

#### *Jednoczesne podawanie ramiprylu i hydrochlorotiazydu*

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### ***Farmakokinetyka 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 w istotnym stopniu w przypadku obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym ramiprylu w dawkach 2,5 mg i 5 mg wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu 2–4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie równowagi dynamicznej w przypadku podawania raz na dobę typowych dawek ramiprylu ustala się po około czterech dobach leczenia.

#### *Dystrybucja*

Okolo 73% ramiprylu i okolo 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

#### *Metabolizm*

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, reszta do estru i kwasu diketopiperazynowego oraz do glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

#### *Eliminacja*

Metabolity ulegają wydaleniowi głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, wysycającego wiązania z ACE oraz powolnej dysocjacji z połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji z bardzo małymi stężeniami w osoczu. Stwierdzono, że po wielu dniach podawania ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin w przypadku dawek 5–10 mg i jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica ta wiąże się z wysyceniem pojemności enzymu dla wiązania ramiprylatu.

#### *Laktacja:*

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu ani jego metabolitów w mleku matki. Skutek po podaniu dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydalanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Wynika stąd zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, zmniejszające się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu ulega spowolnieniu na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych, a stężenie ramiprylu w osoczu jest zwiększone u tych pacjentów. Maksymalne stężenia ramiprylatu u takich pacjentów nie różnią się jednak od występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby.

### ***Hydrochlorotiazyd***

#### *Wchłanianie*

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

#### *Dystrybucja*

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 40%.

#### *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 do 6 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydalanie hydrochlorotiazidu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy hydrochlorotiazidu jest proporcjonalnie związany z klirensem kreatyniny. Powoduje to zwiększenie stężenia hydrochlorotiazidu w osoczu, zmniejszające się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.



Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U chorych z marskością wątroby farmakokinetyka hydrochlorotiazydu nie zmienia się znacząco.

Nie badano farmakokinetyki hydrochlorotiazydu u pacjentów z niewydolnością serca.

### ***Ramipryl i hydrochlorotiazyd***

Jednoczesne podawanie ramiprylu i hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu nie powoduje ostrej toksyczności aż do dawki 10 000 mg/kg. Badania dotyczące podawania dawek wielokrotnych, prowadzone na szczurach i małpach wykazały jedynie zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Nie prowadzono badań dotyczących działania mutagennego i rakotwórczego tego skojarzenia leków, ponieważ badania poszczególnych substancji czynnych nie wykazały ryzyka.

W badaniach nad reprodukcją u szczurów i królików stwierdzono, że takie skojarzenie leków jest nieco 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**

Skrobia żelowana

Sodu stearylofumaratan

Sodu wodorowęglan

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

*Wielkości opakowań:*

Blister: 30, 56, 60, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów

**8. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22200, 22201

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

24.11.2014

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

17.05.2019