

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramicor Comb, 2,5 mg + 12,5 mg, tabletki
Ramicor Comb, 5mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramicor Comb, 2,5 mg + 12,5 mg, tabletki
Jedna tabletkę zawiera 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Ramicor Comb, 5mg + 25 mg, tabletki
Jedna tabletkę zawiera 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

Ramicor Comb, 2,5 mg + 12,5 mg: podłużne tabletkę barwy białej lub białawej, z oznakowaniem 'R' po jednej i '21' po drugiej stronie linii podziału po jednej stronie tabletkę oraz z linią podziału po drugiej stronie tabletkę.

Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletkę.

Ramicor Comb, 5 mg + 25 mg: podłużne tabletkę barwy białej lub białawej, z oznakowaniem 'R' po jednej i '22' po drugiej stronie linii podziału po jednej stronie tabletkę oraz z linią podziału po drugiej stronie tabletkę.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie preparatu złożonego wskazane jest u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii ramiprylem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Dawkę należy dostosować indywidualnie, zgodnie ze stanem pacjenta (patrz punkt 4.4) i w zależności od uzyskanej kontroli ciśnienia tętniczego. Podawanie preparatu złożonego, zawierającego ramipryl i hydrochlorotiazyd, zaleca się zwykle po oddzielnym określeniu dawki poszczególnych substancji czynnych

Stosowanie produktu leczniczego Ramicor Comb należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać do osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka dobową to 10 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci przyjmujący leki moczopędne

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie diuretyki, ponieważ na początku leczenia może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie diuretyku zanim rozpocznie się podawanie produktu leczniczego Ramicor Comb.

Jeśli odstawienie diuretyku nie jest możliwe, zaleca się aby leczenie rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki ramiprylu (1,25 mg na dobę) w leczeniu skojarzonym. Następnie zaleca się zmianę dawki początkowej na nie większą niż 2,5 mg ramiprylu + 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Ramicor Comb jest przeciwwskazany w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego Ramicor Comb. Po okresie monoterapii ramiprylem pacjenci z klirensem kreatyniny w zakresie 30–60 ml/min powinni otrzymywać najmniejszą dawkę preparatu złożonego, zawierającego ramipryl i hydrochlorotiazyd. Maksymalna dawka dobową w takich przypadkach to 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem leczniczym Ramicor Comb należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, a maksymalne dawki dobowe to 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Produkt leczniczy Ramicor Comb jest przeciwwskazany w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Ramicor Comb raz na dobę, o tej samej porze, zazwyczaj rano.

Produkt leczniczy Ramicor Comb można przyjmować przed posiłkiem, podczas lub po posiłku, ponieważ pokarm nie zmienia dostępności biologicznej tego produktu (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Ramicor Comb należy połykać popijając płynem. Nie wolno żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE), hydrochlorotiazyd, inne tiazydowe leki moczopędne, 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);
- Znaczące obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6);
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min u pacjentów niedializowanych;
- Istotne klinicznie zaburzenia elektrolitowe, które mogą się pogarszać w następstwie leczenia produktem leczniczym Ramicor Comb (patrz punkt 4.4);
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, encefalopatia wątrobowa.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ramicor Comb z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

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

- *Pacjenci z grupy dużego ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego*

– *Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron*

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina–angiotensyna–aldosteron są w grupie ryzyka nagłego, znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek hamowania ACE, zwłaszcza wówczas, gdy inhibitor ACE lub skojarzony lek moczopędny podaje się po raz pierwszy lub pierwszy raz zwiększa dawkę.

Znacznego pobudzenia układu renina–angiotensyna–aldosteron można spodziewać się - i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny oraz monitorowanie ciśnienia tętniczego - na przykład u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napełniania lub odpływu krwi z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej),
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką,
- z niedoborem płynów lub soli albo u których takie zaburzenia mogą powstać (w tym pacjentów stosujących diuretyki),
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze.

Zaleca się na ogół, aby przed rozpoczęciem leczenia skorygować odwodnienie, hipowolemię i niedobór soli (u pacjentów z niewydolnością serca takie postępowanie należy jednak dokładnie rozważyć, ze względu na ryzyko przeciążenia objętościowego).

– *Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tetniczego*
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

- *Hiperaldosteronizm pierwotny*

W przypadku hiperaldosteronizmu pierwotnego produkt złożony zawierający ramipryl i hydrochlorotiazyd nie jest leczeniem z wyboru. Jeśli jednak taki produkt jest stosowany w tej grupie pacjentów, należy monitorować stężenie potasu w osoczu.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

- *Pacjenci z chorobą wątroby*

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

Zabieg chirurgiczny

Zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak ramipryl na dzień przed zabiegiem chirurgicznym, jeśli jest to możliwe.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i kontrolować podczas leczenia zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii i, w razie potrzeby, dostosować odpowiednio dawkę. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki lub z chorobami naczyń nerkowych, w tym u pacjentów z istotnym hemodynamicznie jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z chorobami nerek tiazidy mogą wywołać mocznicę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może dojść do kumulacji działania substancji czynnej. Jeśli narastające zaburzenia czynności nerek stają się klinicznie jawne, na co wskazuje zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego, konieczna jest dokładna ponowna ocena leczenia, z rozważeniem odstawienia leków moczopędnych włącznie (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia elektrolitowe

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów otrzymujących leki moczopędne, należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia wodno - elektrolitowe (hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Chociaż podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić hipokaliemia, jednoczesne podawanie ramiprylu może zmniejszać hipokaliemię powodowaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z: marskością wątroby, nasiloną diurezą, niedostateczną podażą elektrolitów i u pacjentów jednocześnie leczonych kortykosteroidami 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 z marskością wątroby.

Wykazano, że tiazidy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, czego wynikiem może być hipomagnezemia.

Monitorowanie elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Ramicor Comb, obserwuje się hiperkaliemię. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są m.in. niewydolność nerek, wiek (> 70 lat), niekontrolowana cukrzyca lub stosowanie soli potasu, diuretyków oszczędzających potas i innych substancji czynnych zwiększających stężenie potasu w osoczu lub stany takie jak: odwodnienie, ostra niewydolność serca i kwasica metaboliczna. Jeśli jednoczesne stosowanie wspomnianych wyżej leków wydaje się niezbędne, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH*) z późniejszą hiponatremią. U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z grupy ryzyka hiponatremii zaleca się regularne monitorowanie stężenia sodu w surowicy.

Encefalopatia wątrobowa

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

Hiperkalcemia

Hydrochlorotiazyd pobudza nerkowe wchłanianie zwrotne wapnia i może spowodować hiperkalcemię. Może także wpływać na wyniki badań czynności przytarczyc.

Obrzęk naczynioruchowy

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8). Ryzyko jego wystąpienia wzrasta u pacjentów przyjmujących równocześnie produkty lecznicze takie jak inhibitory kinazy mTOR (ang. *mammalian Target Of Rapamycin*) (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptynę.

W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego produkt leczniczy Ramicor Comb należy odstawić.

Należy niezwłocznie wprowadzić leczenie doraźne. Pacjenta trzeba obserwować przez co najmniej 12 do 24 godzin i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Ramicor Comb (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów obserwowano ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez nudności i wymiotów). Objawy obrzęku naczynioruchowego jelit ustąpiły po odstawieniu inhibitora ACE.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo oraz nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów, a także na inne alergeny jest zwiększone w przypadku zahamowania aktywności ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie produktu leczniczego Ramicor Comb.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię/agranulocytozę; donoszono także o hamowaniu czynności szpiku. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych doradza się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z kolagenozami (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) i u wszystkich otrzymujących produkty lecznicze, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, który jest sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące do ostrej przemijającej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni po rozpoczęciu terapii. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie głównie polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. Gdy nie udaje się obniżyć ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras. Ramipryl, jak i inne inhibitory ACE, może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Sportowcy

Hydrochlorotiazyd może powodować dodatni wynik testu antidopingowego.

Wpływ na metabolizm i układ endokrynnny

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

Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów. U niektórych pacjentów otrzymujących tiazidy może wystąpić hiperurykemia lub objawowa dna moczanowa.

Kaszel

Donoszono o występowaniu kaszlu podczas stosowania inhibitorów ACE. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany inhibitorami ACE.

Inne

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Donoszono o możliwości zaostrzenia lub uczynnienia tocznia rumieniowatego układowego.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych wykazano, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z częstszym występowaniem 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).

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Metody leczenia pozaustrojowego, powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, w tym dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony o dużej przepuszczalności (np. błony poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, ponieważ zwiększają ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia, dlatego należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, znaczne spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): można spodziewać się zwiększenia ryzyka wystąpienia hipotensji (patrz punkt 4.2, *Pacjenci przyjmujący leki moczopędne*).

Sympatykomimetyki o działaniu naczyniozężającym i inne substancje (adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi. Ponadto, działanie tych sympatykomimetyków może być zmniejszone przez hydrochlorotiazyd.

Allopurinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą powodować zmiany w morfologii krwi: zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać jego toksyczność. Należy monitorować stężenie litu we krwi. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksyczności litu i nasilać ryzyko toksyczności litu zwiększone już podczas stosowania inhibitorów ACE. Dlatego też nie zaleca się kojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu z litem.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą występować objawy hipoglikemii. Hydrochlorotiazyd może natomiast osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych. Szczególnie ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi zaleca się więc w początkowej fazie leczenia skojarzonego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: można przewidywać osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego Ramicor Comb. Ponadto jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i lekami z grupy NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia kaliemii.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: działanie leków przeciwzakrzepowych może być słabsze podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu.

Kortykosteroidy, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycyna B, karbenoksolon, preparaty z korzenia lukrecji w dużych ilościach, środki przeczyszczające (długotrwałe stosowane) i inne leki zwiększające wydalanie potasu z moczem lub zmniejszające stężenie potasu w osoczu: zwiększenie ryzyka hipokaliemii.

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

Metylodopa: możliwość wystąpienia hemolizy.

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

Leki zmiotczające mięśnie, o typie kurary: możliwość nasilenia i przedłużenia działania rozkurczowego.

Sole wapnia i leki zwiększające stężenie wapnia w osoczu: podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu można się spodziewać zwiększenia stężenia wapnia w surowicy, dlatego też 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 wówczas, gdy podaje się duże dawki takich środków.

Penicylina: hydrochlorotiazyd wydala się w kanalikach dystalnych i zmniejsza wydalanie penicyliny.

Chinina: hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie chininy.

Heparyna: możliwe zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi.

Trimetoprim, również występujący w produktach złożonych z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol):

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE z trimetoprimem lub jego produktami złożonymi z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol) obserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii.

Inhibitory mTOR lub wildagliptyna: jest możliwe zwiększenie częstości występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych równocześnie produktami leczniczymi takimi jak inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyną. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramicor Comb w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest on przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu zarodka na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest uważana za konieczną, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy zamienić inhibitor na inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy niezwłocznie odstawić inhibitor ACE i, w razie konieczności, rozpocząć terapię innymi lekami.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE/antagonistę receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest toksyczne dla ludzkiego płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotensja, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek i czaszki płodu. Noworodki, których matki przyjmowały w okresie ciąży inhibitory ACE, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

W przypadku długotrwałego narażenia podczas trzeciego trymestru ciąży, hydrochlorotiazyd może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe i ryzyko opóźnienia rozwoju płodu. Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków narażonych na hydrochlorotiazyd w okresie okołoporodowym. Hydrochlorotiazyd może zmniejszać objętość osocza, jak również maciczno-łożyskowy przepływ krwi.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Ramicor Comb jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd przenikają do mleka matki w takim stopniu, że w przypadku stosowania przez kobietę terapeutycznych dawek ramiprylu i hydrochlorotiazylu mogą one oddziaływać na niemowlę karmione piersią. Nie ma dostatecznych informacji dotyczących stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, dlatego też zaleca się stosowanie innych leków o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa w tym okresie, zwłaszcza w odniesieniu do noworodków i wcześniaków. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka ludzkiego. Stosowanie leków tiazydowych przez matki karmiące piersią wiąże się ze zmniejszeniem lub nawet zahamowaniem laktacji. U niemowląt może wystąpić nadwrażliwość na substancje czynne będące

pochodnymi sulfonamidów, hipokaliemia i żółtaczką jąder podstawy mózgu. Z uwagi na możliwość wystąpienia u niemowląt karmionych piersią ciężkich reakcji powodowanych przez obie substancje czynne, należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy odstawić leki, wzięwszy pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą mieć wpływ na zdolność koncentracji i reakcji pacjenta, stwarzając tym samym ryzyko w sytuacjach, w których takie zdolności mają istotne znaczenie (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Może się to zdarzać zwłaszcza na początku leczenia lub w przypadku zmiany na inne leki. Po pierwszej dawce lub po zwiększeniu dawki doradza się pacjentowi, aby przez kilka godzin nie prowadził pojazdu ani nie obsługiwał maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa skojarzenia ramipryl + hydrochlorotiazyd obejmuje działania niepożądane występujące w związku z hipotensją i (lub) hipowolemią na skutek zwiększonej diurezy. Substancja czynna ramipryl może wywoływać uporczywy suchy kaszel, podczas gdy substancja czynna hydrochlorotiazyd może prowadzić do pogorszenia metabolizmu glukozy, lipidów i kwasu moczowego. Te dwie substancje czynne wywierają odwrotny wpływ na stężenie potasu w osoczu. Ciężkimi działaniami niepożądanymi są m.in. obrzęk naczynioruchowy lub odczyn anafilaktyczny, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie odczyny skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznane
<u>Zaburzenia serca</u>		Niedokrwienie mięśnia serca, w tym dławica piersiowa, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		Zawał mięśnia sercowego
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		Zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość		Niewydolność szpiku kostnego, neutropenia, w tym agranulocytoza, pancytopenia, eozynofilia Zagęszczenie krwi na skutek hipowolemii

<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, drżenie, zaburzenia równowagi, uczucie pieczenia, zaburzenia smaku, brak czucia smaku		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno, zaburzenia sprawności psychoruchowej, zaburzenia węchu
<u>Zaburzenia oka</u>		Zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek		Widzenie przedmiotów w kolorze żółtym, zmniejszenie wydzielania łez powodowane przez hydrochlorotiazyd, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania spowodowana przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>		Szumy uszne		Zaburzenia słuchu
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli	Zapalenie zatok przynosowych, duszność, niedrożność nosa		Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, niekardiogenno obrzęk płuc spowodowany przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>		Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, niezżyt żołądka, nudności, zaparcie Zapalenie dziąseł spowodowane przez hydrochlorotiazyd	Wymioty, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, biegunka, ból w nadbrzuszu, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zapalenie trzustki (donoszono o wyjątkowo rzadkich przypadkach zakończonych zgonem u pacjentów leczonych inhibitorami ACE), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyńoruchowy jelita cienkiego Zapalenie ślinianek spowodowane przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, zwiększenie		Nasilenie wcześniej występującego białkomoczu Śródmiąższowe zapalenie nerek spowodowane przez

		stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		Obrzęk naczynioruchowy: niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego w bardzo wyjątkowych przypadkach może doprowadzić do zgonu; zapalenie skóry podobne do łuszczycy, nadmierna potliwość, wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa, świąd, łysienie		Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne, oddzielanie się paznokcia od łożyska, wysypka o typie pęcherzyca lub liszaja, albo wykwit na błonach śluzowych, pokrzywka Toczeń rumieniowaty układowy spowodowany przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>		Ból mięśni		Ból stawów, kurcze mięśni Osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, tężyczka spowodowana przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>				zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	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	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu Zmniejszenie stężenia potasu, 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

	spowodowane przez hydrochlorotiazyd			
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>		Hipotensja, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)		Zakrzepica na skutek ciężkiej hipowolemii, zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja tkanek, objaw Raynauda, zapalenie naczyń krwionośnych
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Zmęczenie, astenia	Ból w klatce piersiowej, gorączka		
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne spowodowane przez ramipryl albo reakcja anafilaktyczna na hydrochlorotiazyd, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		Zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (zakończone zgonem w pojedynczych przypadkach), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej Kamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego spowodowane przez hydrochlorotiazyd		Ostra niewydolność wątroby, żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>		Przemijające zaburzenia wzdru		Zmniejszenie libido, ginekomastia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Obniżenie nastroju, apatia, lęk, nerwowość, zaburzenia snu, w tym nadmierna senność		Splątanie, niepokój, zaburzenia uwagi

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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą m.in.: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźnym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości, w tym śpiączka, drgawki pochodzenia mózgowego, niedowłady i porażenna niedrożność jelit.

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

Leczenie

Pacjenta należy uważnie monitorować oraz wdrożyć leczenie objawowe i wspomagające. Stosuje się głównie detoksyfikację (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów α_1 -adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą 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 – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych.

Ponieważ angiotensyna II pobudza ponadto uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (populacja zwykle z nadciśnieniem z małą aktywnością) niż u pacjentów innych ras.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych należących do tej grupy nie został w pełni poznany. Hamują one wchłanianie zwrotne sodu i chlorków w kanaliku 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. Prawdopodobne mechanizmy działania przeciwnadciśnieniowego hydrochlorotiazylu to: zaburzenia równowagi sodowej, zmniejszenie ilości wody pozakomórkowej i objętości osocza, zmiana oporu naczyń nerkowych oraz osłabiona odpowiedź na noradrenalinę i angiotensynę II.

Działanie farmakodynamiczne

Ramipryl

Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie ma poważnych zmian nerkowego przepływu osocza ani wskaźnika 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 przeciwnadciśnieniowego działania pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1–2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle w ciągu 3–6 godzin od zastosowania leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczne po 3–4 tygodniach. Wykazano stałe działanie przeciwnadciśnieniowe podczas długoterminowego leczenia trwającego dwa lata.

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

Hydrochlorotiazyd

Po podaniu hydrochlorotiazylu początek diurezy występuje w ciągu dwóch godzin, a maksymalne działanie po około czterech godzinach i utrzymuje się przez około 6–12 godzin.

Początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje po 3–4 dniach, a efekt ten może utrzymywać się aż do 7 dni po odstawieniu leku.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jednoczesne podawanie ramiprylu i hydrochlorotiazylu

W badaniach klinicznych stwierdzono, że takie skojarzenie powoduje większe obniżenie ciśnienia tętniczego niż stosowanie każdego z tych leków w monoterapii. Przymuszczalnie dzięki blokadzie układu renina–angiotensyna–aldosteron, dodanie ramiprylu do hydrochlorotiazylu powoduje tendencję do odwracania utraty potasu związanej ze stosowaniem takich leków moczopędnych. Skojarzenie inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym prowadzi do wystąpienia działania synergistycznego oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii powodowanej przez sam diuretyk.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RASS)

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 znacząco w obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność ramiprylatu – czynnego metabolitu po podaniu doustnym dawki 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu w ciągu 2–4 godzin po przyjęciu ramiprylu. Stan stacjonarny ramiprylatu w osoczu po podaniu raz na dobę zazwyczaj stosowanych dawek ramiprylu występuje po około czterech dobach leczenia.

Dystrybucja

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

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 miejsca wiązania z ACE i powolnej dysocjacji połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji z bardzo małymi stężeniami w osoczu. Stwierdzono, że po wielu dniach dawkowania ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek wynoszących 1,25–2,5 mg. Różnica ta wiąże się ze zdolnością saturacji enzymu do wiązania ramiprylatu. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu ani jego metabolitów w mleku matki. Wpływ dawek wielokrotnych pozostaje jednak nieznanym.

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nerkowe wydalanie ramiprylatu ulega zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, przy czym wartość klirensu nerkowego ramiprylatu jest proporcjonalna do wartości klirensu kreatyniny. Powoduje to

zwiększenie stężenia ramiprylatu w osoczu, które zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu spowalnia się na skutek zmniejszenia aktywności esteraz wątrobowych a stężenie ramiprylu w osoczu zwiększa się. Stężenie maksymalne ramiprylatu u takich pacjentów nie różni się jednak od tego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Po podaniu doustnym około 70% hydrochlorotiazydu 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 około 40%.

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd ulega metabolizmowi wątrobowemu w nieistotnym stopniu.

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Wydalanie hydrochlorotiazydu przez nerki pogarsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, przy czym wartość klirensu nerkowego hydrochlorotiazydu jest proporcjonalna do wartości klirensu kreatyniny. To powoduje zwiększenie stężenia hydrochlorotiazydu w osoczu, które zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

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

Pacjenci z niewydolnością serca

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 poszczególne składniki.

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 mc. Badania nad wpływem wielokrotnych dawek, przeprowadzone u szczurów i małp, wykazały jedynie zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Nie prowadzono badań nad działaniem mutagennym i rakotwórczym tego skojarzenia leków, ponieważ badania indywidualnych składowych produktu nie wykazały żadnego ryzyka.

W badaniach nad reprodukcją u szczurów i królików stwierdzono, że takie skojarzenie leków jest nieznacznie bardziej toksyczne niż każdy ze składników z osobna, ale w żadnym z badań nie zaobserwowano działania teratogennego produktu złożonego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana kukurydziana
Sodu stearylofumarany

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 OPA/Aluminium/PE/HDPE/Aluminium, z wbudowanym środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 14, 20, 28, 50, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21946, 21947

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

23.06.2014

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

06.07.2016