

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ampril HL, 2,5 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 2,5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką zawiera 61,28 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do białawych, niepowlekane, płaskie tabletki w kształcie kapsułki, z linią podziału na jednej stronie, oznaczone „12.5”. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci leczeni diuretykami

U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne zaleca się zachowanie ostrożności, ze względu na możliwość wystąpienia hipotensji po rozpoczęciu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania produktu złożonego zawierającego ramipryl i hydrochlorotiazyd należy rozważyć

zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania diuretyków. Jeśli nie jest możliwe przerwanie stosowania diuretyków, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki ramiprylu (1,25 mg na dobę) podawanego jako oddzielny lek. Zaleca się następnie, aby zmiana na początkową dawkę dobową produktu złożonego nie była większą niż 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Stosowanie produktu Ampril HL jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek konieczne może być zmniejszenie dawek produktu Ampril HL. U pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-60 ml/min należy stosować wyłącznie najmniejszą dawkę produktu złożonego, po okresie monoterapii ramiprylem. Maksymalna dopuszczalna dawka dobową wynosi 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem złożonym zawierającym ramipryl i hydrochlorotiazyd należy rozpoczynać wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim, a maksymalna dawka dobową wynosi 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Stosowanie produktu Ampril HL jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Ampril HL 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 Ampril HL raz na dobę, codziennie o tej samej porze, najlepiej rano.

Ampril HL może być przyjmowany przed, podczas lub po posiłku, ponieważ pokarm nie zmienia dostępności biologicznej leku (patrz punkt 5.2).

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na jakikolwiek inhibitor ACE (inhibitor konwertazy angiotensyny), hydrochlorotiazyd, inne diuretyki tiazydowe, sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE lub AIIRAs).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczące obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek, z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min u pacjentów niedializowanych.

- Istotnie klinicznie zaburzenia elektrolitowe, które mogą nasilać się pod wpływem leczenia produktem złożonym zawierającym ramipryl i hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, encefalopatia wątrobowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ampril HL z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia Ampril HL wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne grupy pacjentów

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

- *Pacjenci szczególnie zagrożeni niedociśnieniem*

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron

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

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

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

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

Zabiegi chirurgiczne

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

Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

- *Pierwotny hiperaldosteronizm*

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

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2

- *Pacjenci z chorobą wątroby*

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

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed i w trakcie leczenia korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki, lub z chorobą naczyń nerkowych, w tym u pacjentów z hemodynamicznie istotnym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w każdym przypadku leczenia diuretykami, należy okresowo oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy w stosownych odstępach czasowych. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów lub elektrolitów (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Stosowanie diuretyków tiazydowych może powodować hipokaliemię, jednak jednoczesne stosowanie ramiprylu może zmniejszać tak wywołaną hipokaliemię. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z szybko wywołaną diurezą, u pacjentów otrzymujących niewłaściwe ilości elektrolitów oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy lub ACTH (patrz punkt 4.5). Pierwszy pomiar stężenia potasu w osoczu należy wykonać w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Stwierdzona hipokaliemia wymaga skorygowania. Może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia. Początkowo zmniejszenie stężenia sodu może być bezobjawowe, dlatego konieczne jest regularne wykonywanie badań. Badania należy wykonywać częściej u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby. Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Hiperkaliemię obserwuje się u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ampril HL. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są m.in. niewydolność nerek, wiek (>70 lat), niekontrolowana cukrzyca, stosowanie soli potasu, diuretyków oszczędzających potas i innych substancji czynnych zwiększających stężenie potasu w osoczu (np. heparyna, trimetoprim lub kotrimoksazol znany również jako trimetoprim/sulfametoksazol), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny oraz stany, takie jak odwodnienie, ostra niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca i kwasica metaboliczna. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) z późniejszą hiponatremią. U pacjentów w

podeszłym wieku oraz u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia hiponatremii zaleca się regularne oznaczanie stężenia sodu w surowicy.

Encefalopatia wątrobowa

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

Hiperkalcemia

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

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu z hydrochlorotiazydem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem i hydrochlorotiazydem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

W razie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy natychmiast odstawić produkt Ampril HL. Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie ratunkowe. Pacjenta trzeba obserwować co najmniej 12-24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym i trwałym ustąpieniu objawów.

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Ampril HL (patrz punkt 4.8). Tacy pacjenci zgłaszają się z powodu bólu brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez). Objawy obrzęku naczynioruchowego jelit ustępowały po odstawieniu inhibitorów ACE.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo oraz nasilenie odczynów anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów, a także na inne alergenów zwiększa się w warunkach hamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie produktu Ampril HL.

Neutropenia/agranulocytoza

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

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu produktu leczniczego. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia

wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka wystąpienia ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączenia 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. Powodem jest być może większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny wśród osób z nadciśnieniem rasy czarnej.

Sportowcy

Hydrochlorotiazyd może dawać pozytywny wynik testu antydopingowego.

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzny

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą konieczne może być dostosowanie dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących. Podczas stosowania leków tiazydowych może objawić się utajona cukrzyca. Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych wiąże się ze wzrostem stężenia cholesterolu i triglicerydów.

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

Kaszel

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

Inne

Odczyny uczuleniowe mogą występować u pacjentów z alergią lub dychawicą oskrzelową w wywiadzie, jak też u osób bez takiego obciążenia. Donoszono o możliwości zaostrenia lub uczynnienia tocznia rumieniowego układowego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMCS, 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 NMCS 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 narażania 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).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Ampril HL i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Ampril HL zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z 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).

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Leczenie pozaustrojowe, powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializoterapia lub hemofiltracja przez niektóre błony o dużej przepuszczalności (np. poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, z powodu zwiększonego ryzyka 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, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trimetoprim w połączeniu z ustaloną dawką sulfametoksazolu, takrolimus, cyklosporyna): mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem z hydrochlorotiazydem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl z hydrochlorotiazydem jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu, leczenie skojarzone ramiprylem z hydrochlorotiazydem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Kotrimoksazol (trimetoprim w skojarzeniu z sulfametoksazolem): u pacjentów jednocześnie przyjmujących kotrimoksazol (trimetoprim w skojarzeniu z sulfametoksazolem) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, spożycie dużej dawki alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): możliwe zwiększenie ryzyka niedociśnienia (patrz punkt 4.2 dotyczący diuretyków).

Sympatomimetyki wazopresyjne i inne substancje (adrenalina), które mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi. Ponadto hydrochlorotiazyd może osłabiać działanie sympatykomimetyków wazopresyjnych.

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

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

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

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe: działanie leków przeciwzakrzepowych może być słabsze przy równoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazydu.

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

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

Metylodopa: możliwość hemolizy.

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

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

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

Karbamazepina: ryzyko hiponatremii na skutek addytywnego działania z hydrochlorotiazydem.

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

Penicylina: hydrochlorotiazyd wydala się w kanaliku dystalnym i zmniejsza wydalanie penicyliny.

Chinina: hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie chininy.

Cyklosporyna: podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna: podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Inhibitory kinazy mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub wildagliptyna: u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory kinazy mTOR lub wildagliptynę istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny (NEP): jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i inhibitorów NEP, takich jak racekadotryl może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

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

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Hydrochlorotiazyd, w przypadku przedłużonej ekspozycji podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe i ryzyko opóźnienia rozwoju płodu. Ponadto, w przypadku narażenia w okresie około porodowym, zgłaszano występowanie rzadkich przypadków hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków. Hydrochlorotiazyd może zmniejszać objętość osocza, jak również przepływ krwi przez macicę i łożysko.

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

Karmienie piersią

Ampril HL jest przeciwwskazany do stosowania w czasie karmienia piersią.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt złożony zawierający ramipryl i hydrochlorotiazyd wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość działań niepożądanych jest określona za pomocą następującej konwencji:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) ¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zmniejszenie liczby leukocytów, erytrocytów i stężenia hemoglobiny, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość		Niewydolność szpiku kostnego, neutropenia, w tym agranulocytoza, pancytopenia, eozynofilia. Zagęszczenie krwi na skutek hipowolemii
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne na ramipryl lub reakcja anafilaktyczna na hydrochlorotiazyd, wzrost miana przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia endokrynologiczne				Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niewystarczająca kontrola cukrzycy, obniżenie tolerancji glukozy, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, pogorszenie dny moczanej, zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) triglicerydów z powodu hydrochlorotiazydu	Jadłowstręt, osłabiony apetyt. Hipokaliemia, nasilone pragnienie (z uwagi na zawartość hydrochlorotiazydu)	Zwiększenie stężenia potasu we krwi z powodu ramiprylu	Hiponatremia. Cukromocz, alkaloza metaboliczna, hipochloremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, odwodnienie z powodu hydrochlorotiazydu
Zaburzenia psychiczne		Obniżenie nastroju, apatia, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, w tym senność		Splątanie, niepokój ruchowy, zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezje, drżenie, zaburzenia równowagi, uczucie pieczenia, zaburzenia smaku, brak smaku		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno oraz przemijający napad niedokrwienno, zaburzenia zdolności psychomotorycznych, omamy węchowe
Zaburzenia oka		Zaburzenia wzroku, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek		Widzenie na żółto, zmniejszenie łzawienia z powodu hydrochlorotiazydu, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania i (lub) ostra krótkowzroczność z powodu

				hydrochlorotiazydu, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z powodu hydrochlorotiazydu
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne		Zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa, tachykardia, arytmia, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy		Zakrzepica w przypadku znacznego odwodnienia, zwężenie naczyń, hipoperfuzja, objaw Raynauda, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli	Zapalenie zatok, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy. Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, niekardiogeny obrzęk płuc z powodu hydrochlorotiazydu
Zaburzenia żołądka i jelit		Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dolegliwości żołądkowe, niestrawność, zapalenie żołądka, nudności, zaparcia. Zapalenie dziąseł z powodu hydrochlorotiazydu	Wymioty, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, biegunka, ból w górnym odcinku przewodu pokarmowego, suchość błon śluzowych w jamie ustnej	Zapalenie trzustki (opisywano wyjątkowo rzadkie przypadki śmiertelne po zastosowaniu inhibitorów ACE), zwiększona aktywność enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego. Zapalenie ślinianki z powodu hydrochlorotiazydu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Pogorszenie istniejącego białkomoczu. Śródmiąższowe zapalenie nerek z powodu hydrochlorotiazydu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (bardzo rzadko zakończone zgonem), wzrost aktywności		Ostra niewydolność wątroby, żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów

		enzymów wątrobowych i (lub) skoniugowanej bilirubiny. Kamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego z powodu hydrochlorotiazydu		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Obrzęk naczynioruchowy: bardzo rzadko niedrożność dróg oddechowych z powodu obrzęku naczynioruchowego może być zakończona zgonem; łuszczycowe zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, wysypka, w szczególności grudkowo-plamkowa, świąd, łysienie		Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, złuszczone zapalenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, wysypka pęcherzykowa lub liszajowata lub wysypka na błonach śluzowych, pokrzywka. Toczeń rumieniowaty układowy z powodu hydrochlorotiazydu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni		Ból stawów, kurcze mięśni. Osłabienie siły mięśniowej, sztywność mięśniowo-szkieletowa, tężyca z powodu hydrochlorotiazydu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Przemijająca impotencja		Obniżone libido, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, astenia	Ból w klatce piersiowej, gorączka		

¹ 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Pacjenta należy dokładnie monitorować oraz poddać leczeniu objawowemu i wspomagającemu. Stosuje się głównie detoksyfikację (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów α 1-adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny 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 katalizuje konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji zwężającej naczynia - angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, aktywnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń. Ponieważ angiotensyna II pobudza ponadto uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje spadek wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskich) z nadciśnieniem tętniczym (populacja zwykle z nadciśnieniem z niskim stężeniem reniny) niż u chorych innych ras.

Hydrochlorotiazyd

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

Działanie farmakodynamiczne

Ramipryl

Ramipryl powoduje znaczne zmniejszenie oporu przepływu krwi przez tętnice obwodowe. Na ogół nie powoduje to większych zmian w przepływie nerkowym oraz we współczynniku filtracji kłębuszkowej.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, mierzonego w pozycji leżącej i stojącej, bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca. U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego rozpoczyna się w ciągu 1-2 godzin po podaniu doustnym pojedynczej dawki. Maksymalne działanie pojedynczej dawki leku występuje na ogół w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu doustnym. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki trwa na ogół 24 godziny. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas ciągłego leczenia ramiprylem występuje na ogół po 3-4 tygodniach. Wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego leczenia utrzymuje się przez okres 2 lat. Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje gwałtownego i nadmiernego ponownego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd

Po podaniu hydrochlorotiazydu początek diurezy występuje w ciągu dwóch godzin, maksymalny efekt działania - po około czterech godzinach i działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin. Początek działania obniżającego ciśnienie występuje po 3-4 dniach i działanie może utrzymywać się aż do 7 dni po odstawieniu leku. Obniżeniu ciśnienia towarzyszy nieznaczne zwiększenie ilości przesączu kłębuszkowego, oporu naczyń nerkowych i aktywności reninowej osocza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skojarzone podawanie ramiprylu-hydrochlorotiazydu

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą 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 i (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.

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 172 462 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 ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne i metabolizm

Ramipryl

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2)

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Białka osocza wiążą 40% hydrochlorotiazynu.

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd ulega minimalnemu, nieznaczącemu metabolizmowi wątrobowemu.

Eliminacja

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2)

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z marskością wątroby farmakokinetyka hydrochlorotiazynu nie zmienia się znacząco. Nie badano farmakokinetyki tego tiazynu u chorych z niewydolnością serca.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ramipryl i hydrochlorotiazyd

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

Nie prowadzono badań nad działaniem mutagennym i rakotwórczym tego skojarzenia leków.

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

Ramipryl

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie wykazały żadnego działania pronowotworowego. Kanaliki nerkowe z komórkami oksyfilnymi i kanaliki z hiperplazją komórek oksyfilnych u szczurów są uważane za reakcję na zmiany funkcjonalne i zmiany morfologiczne, a nie na zmiany nowotworowe lub przednowotworowe.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie był genotoksyczny *in vitro* w teście Amesa oceniającym mutagenność, prowadzonym na szczepach *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 oraz w teście na obecność aberracji chromosomalnych w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO), ani *in vivo* w testach z użyciem chromosomów mysich komórek rozrodczych, chromosomów szpiku kostnego chomika chińskiego i genu recesywnej letalnej cechy sprzężonej z płcią u *Drosophila*. Pozytywne wyniki testów uzyskano jedynie w badaniu *in vitro* komórek CHO w teście wymiany chromatyd siostrzanych (ang. Sister Chromatid Exchange) (klastogenność) i w teście na mysich komórkach chłoniaka (ang. Mouse Lymphoma Cell) (mutagenność), stosując stężenie hydrochlorotiazydu od 43 to 1300 µg/ml, oraz w teście nondysjunkcji *Aspergillus nidulans* przy nieokreślonym stężeniu.

Dwuletnie badania dotyczące żywienia przeprowadzone na myszach i szczurach prowadzone pod zwierzchnictwem amerykańskiego Narodowego Programu Toksykologicznego (ang. National Toxicology Program, NTP) nie wykazały dowodów na rakotwórczy potencjał hydrochlorotiazydu u samic myszy (w dawkach do około 600 mg/kg/dobę) lub u samców i samic szczurów (w dawkach do około 100 mg/kg/dobę). NTP znalazł jednak niejednoznaczne dowody na działanie rakotwórcze na komórki wątroby u samców myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan
Laktoza jednowodna
Kroscarmeloza sodowa
Skrobia żelowana
Sodu stearylofurman

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku
Pojemnik z PP (bezpieczny pojemnik) z materiałem higroskopijnym i pokrywką z PE w tekturowym pudełku

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12140

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.09.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.05.2025