

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

Ramipril H 5 mg/25 mg Actavis

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá tableta obsahuje 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 61,3 mg laktózy.

Ramipril H 5 mg/25 mg Actavis

Každá tableta obsahuje 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 122,5 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

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

Biele až krémovo-biele ploché neobalené tablety kapsulovitého tvaru s rozmerom 4,0 x 8,0 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a označením „12,5“.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ramipril H 5 mg/25 mg Actavis

Biele až krémovo-biele ploché neobalené tablety kapsulovitého tvaru s rozmerom 5,0 x 10,0 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a skosenou hranou, a označením „25“.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypertenzie.

Fixná kombinovaná dávka je indikovaná dospelým pacientom, ktorých krvný tlak nie je možné spoľahlivo kontrolovať iba ramiprilom alebo iba hydrochlórtiazidom.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### *Dospelí*

Dávku je potrebné prispôbiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a na základe kontroly krvného tlaku. Podávanie fixnej kombinácie ramiprilu a hydrochlórtiazidu sa zvyčajne odporúča po titrácii dávky s jednou zo zložiek.

Liečba Ramiprilom H Actavis sa má začať s najnižšou odporúčanou dávkou. V prípade potreby je možné dávku postupne zvyšovať, až pokiaľ sa nedosiahne požadovaná úroveň krvného tlaku. Maximálna povolená dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu denne.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pacienti liečení diuretikami*

Opatrnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne diuretikami, pretože sa môže na začiatku liečby vyskytnúť hypotenzia. Pred začatím liečby Ramiprilom H Actavis je potrebné zvážiť zníženie dávky diuretika alebo ukončenie liečby diuretikami.

Ak ukončenie liečby diuretikami nie je možné, odporúča sa, aby liečba začala najnižšou možnou dávkou ramiprilu (1,25 mg denne) vo voľnej kombinácii. Následne sa odporúča, aby zmena v začiatkovej dennej dávke neprekročila viac ako 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Ramipril H Actavis je kontraindikovaný pri ťažkej poruche funkcie obličiek, pretože obsahuje hydrochlórtiazid (klírens keratinínu < 30 ml/min)(pozri časť 4.3).

Pacientom s poruchou funkcie obličiek môže byť potrebné znížiť dávky Ramiprilu H Actavis. Pacientom, ktorí majú klírens keratinínu medzi 30 a 60 ml/min, má byť podávaná dávka s najnižšou fixnou kombináciou ramiprilu s hydrochlórtiazidu po podaní samostatnej dávky ramiprilu. Maximálna povolená dávka je 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu denne.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má liečba Ramiprilom H Actavis začať iba pod dôkladným lekárskeym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Ramipril H Actavis je kontraindikovaný pri ťažkej poruche funkcie pečene (pozri časť 4.3).

#### *Starší ľudia*

Úvodná dávka musí byť nízka a následná titrácia dávky má byť pozvoľnejšia pre väčšiu pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov, a to najmä u veľmi starých a telesne slabých pacientov.

#### *Pediatrická populácia*

Používanie lieku Ramipril H Actavis sa neodporúča u detí a dospelých mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Ramipril H Actavis sa odporúča užívať raz denne v rovnakom čase, zvyčajne ráno.

Ramipril H Actavis možno užívať s jedlom alebo bez jedla, pretože príjem potravy neovplyvňuje jeho biologickú dostupnosť (pozri časť 5.2).

Ramipril H Actavis sa musí prehltnúť a zapíť tekutinou.

### 4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivá, alebo na ktorýkoľvek iný inhibítor ACE (enzým konvertujúci angiotenzín), hydrochlórtiazid, iné tiazidové diuretiká, sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo angioedém pri predošlom užití inhibítora ACE alebo antagonistov receptoru angiotenzínu II (AIIRA),
- súbežné používanie pri liečbe sakubitriplom/valsartanom. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriplu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5),
- extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitým povrchom (pozri časť 4.5),
- významná bilaterálna renálna arteriálna stenóza alebo renálna arteriálna stenóza v jedinej funkčnej obličke,
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- laktácia (pozri časť 4.6),
- ťažká porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min u nedialyzovaných pacientov,
- klinicky relevantné poruchy elektrolytov, ktoré liečba Ramiprilom H Actavis môže zhoršiť (pozri časť 4.4),
- ťažká porucha funkcie pečene,
- hepatická encefalopatia,
- súbežné používanie Ramiprilu H Actavis s liekmi obsahujúcimi aliskirén je u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindikované (pozri časti 4.5 a 5.1).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Osobitné skupiny pacientov

- *Gravidita*

Počas gravidity sa nesmie začať liečba inhibítormi ACE ako napríklad ramiprilom alebo antagonistami receptoru angiotenzínu II (AIIRA). Ak sa pokračovanie liečby inhibítormi ACE/antagonistami AIIR nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak je gravidita potvrdená, liečba inhibítormi ACE/antagonistami AIIR sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

- *Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie*

- *Pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón*

U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnej funkcie v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa inhibítor ACE alebo diuretikum ako sprievodná liečba podáva prvýkrát alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Predpokladať významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón a počítať s lekárskeym dohľadom a v prípade potreby aj so sledovaním krvného tlaku je potrebné napríklad u týchto pacientov:

- pacienti s ťažkou hypertenziou,
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním srdca,
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne),
- pacienti s unilaterálnou renálnou arteriálnou stenózou, pričom druhá oblička je funkčná,
- pacienti, ktorí majú alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín a solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká),
- pacienti s cirhózou pečene a/alebo s ascitom,
- pacienti podrobujúci sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.

Vo všeobecnosti sa odporúča pred začatím liečby upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa však úprava musí dôkladne zväziť s ohľadom na riziko objemového preplnenia).

- *Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie*  
Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekársky dohľad.

- *Primárny hyperaldosteronizmus*

Kombinácia ramiprilu a hydrochlórtiazidu nie je vhodná na liečbu primárneho hyperaldosteronizmu. Ak ramipril a hydrochlórtiazid užívajú pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom, je potrebné monitorovať plazmatickú hladinu draslíka.

- *Starší ľudia*

Pozri časť 4.2.

- *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Elektrolytické poruchy spôsobené diuretickou liečbou, vrátane liečby hydrochlórtiazidom, môžu u pacientov s poruchami funkcie pečene spôsobiť pečeneňovú encefalopatiu.

### Operácia

Odporúča sa, aby sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín ako napríklad ramiprilom, ukončila v prípadoch, kde je to možné, jeden deň pred operáciou.

### Sledovanie renálnej funkcie

Pred začatím liečby a počas liečby, najmä v počiatočných týždňoch, sa musí sledovať renálna funkcia a prípadne upraviť dávkovanie. Dôkladné sledovanie je potrebné obzvlášť u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia renálnej funkcie je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo po transplantácii obličky alebo s renovaskulárnym ochorením, vrátane pacientov s hemodynamicky významnou jednostrannou stenózou renálnej artérie.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou obličiek môžu tiazidy urýchliť urémiu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu rozvinúť kumulatívne efekty liečiva. Ak sa preukáže progredujúce zhoršenie funkcie obličiek, ktoré je indikované zvýšením hladiny nebielkovinového dusíka, je nutné dôkladne prehodnotiť liečbu a zväziť vysadenie diuretickej liečby (pozri časť 4.3).

### Elektrolytová nerovnováha

Podobne ako u ostatných pacientov, ktorí sú liečení diuretikami, je potrebné vykonávať pravidelné vyšetrenie elektrolytov v sére v príslušných intervaloch. Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu tekutín a elektrolytov (hypokaliémia, hyponatriémia a hypochloremická alkalóza). Aj keď môže pri užívaní tiazidových diuretik vzniknúť hypokaliémia, súbežná liečba ramiprilom môže hypokaliémiu spôsobenú diuretikami znížiť. Riziko hypokaliémie je najväčšie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s veľkou diurézou, u pacientov s nedostatočným príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH (pozri časť 4.5). Prvé meranie plazmatickej hladiny draslíka sa má urobiť počas prvého týždňa po začatí liečby. Ak sa zistí nízka hladina draslíka, musí sa urobiť náprava.

Je možný výskyt dilučnej hyponatriémie. Zníženie hladiny sodíka môže byť na začiatku asymptomatické a preto je nevyhnutné pravidelné kontrolovanie hladiny sodíka. U starších pacientov a pacientov, ktorí majú cirhózu, musí byť kontrolovanie častejšie.

Bolo dokázané, že tiazidy zvyšujú vylučovanie magnézia v moči, čo môže viesť k hypomagneziémii.

### Monitorovanie elektrolytov: hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane Ramiprilu H Actavis bola pozorovaná hyperkaliémia. K pacientom s rizikom výskytu hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, starší pacienti (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti užívajúci draselné soli, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme alebo také stavy ako napríklad dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická

acidóza. Ak sa považuje súbežné užívanie vyššie uvedených liekov za potrebné, odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka (pozri časť 4.5).

#### Monitorovanie elektrolytov: hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatriémia. U starších ľudí a u iných pacientov s rizikom hyponatriémie sa odporúča pravidelné monitorovanie hladiny sodíka v sére.

#### Hepatická encefalopatia

Poruchy elektrolytov spôsobené diuretickou liečbou vrátane liečby hydrochlórtiazidom môžu u pacientov s ochorením pečene spôsobiť hepatickú encefalopatiu. V prípade hepatickej encefalopatie musí byť liečba okamžite ukončená.

#### Hyperkalciémia

Hydrochlórtiazid stimuluje renálnu reabsorbciu kalcia a môže spôsobiť hyperkalciémiu. Môže tiež interferovať pri testovaní funkcie prístítnych teliesok.

#### Angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). Toto riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) môže byť vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú také lieky, ktoré môžu spôsobovať angioedém, ako sú inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptín alebo inhibítory neprilyzínu (NEP) (ako je racekadotril). Kombinácia ramiprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.5).

V prípade výskytu angioedému je nutné liečbu Ramiprilom H Actavis ukončiť. Bezodkladne sa musí začať núdzová liečba. Pacient musí zostať na pozorovaní najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane Ramiprilu H Actavis, (pozri časť 4.8) bol hlásený intestinálny angioedém. Prejavil sa abdominálnou bolesťou (s nauzeou alebo vracaním alebo bez týchto príznakov). Po ukončení podávania inhibítora ACE príznaky intestinálneho angioedému vymizli.

#### Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa následkom ACE inhibície zvyšuje. Pred desenzibilizáciou je potrebné zvážiť dočasné pozastavenie liečby Ramiprilom H Actavis.

#### Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť možnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v začiatkovej fáze liečby a u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermiu) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo lieky obsahujúce deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zhoršenia zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytnú počas niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba pozostáva v čo najrýchlejšom ukončení liečby hydrochlórtiazidom. Promptnú lekársku alebo chirurgickú liečbu je potrebné zvážiť, ak vnútroočný tlak stále nie je pod kontrolou. Medzi rizikové faktory vzniku akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfónamidy alebo penicilíny v anamnéze.

### Etnické rozdiely

Inhibitory ACE spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej rasy.

Podobne ako iné inhibitory ACE, ramipril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie hypertenzie s nízkou hladinou renínu v černošskej populácii s hypertenziou.

### Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidom môže znížiť glukózovú toleranciu. U diabetických pacientov môže byť potrebné upraviť dávky inzulínu alebo perorálnych hypoglykemických liekov. Počas liečby tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Pri liečbe tiazidmi dochádza k zvýšeniu hladiny cholesterolu a triglyceridov. U niektorých pacientov môže liečba tiazidmi vyvolať hyperurikémiu alebo dnu.

### Kašeľ

Pri užívaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristicky je kašeľ neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE je potrebné považovať ako odlišnú diagnózu kašľa.

### Iné

U pacientov s alergickou anamnézou alebo anamnézou bronchiálnej astmy, ale aj bez daných anamnéz, sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti. Pri užívaní tiazidov bola popísaná možnosť exacerbácie alebo aktivácie systémového lupusu erythematosus.

### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

### Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (nonmelanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

### Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Ramipril H Actavis sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba.

Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

#### Pomocné látky:

##### Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

##### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

##### Kontraindikované kombinácie

Súbežné používanie inhibítorov ACE so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba ramipriľom nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu. Sakubitriľ/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky Ramipriľu H Actavis.

Extrakorporálne liečby umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je napríklad dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitnou lipoproteínovou aferézou s dextránsulfátom pre zvýšené riziko ťažkých anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pri takejto liečbe sa vyžaduje, aby sa zvažilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

##### Opatrenia pri používaní

*Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, trimetoprimu a vo fixnej dávke v kombinácii so sulfametoxazolom (kotrimoxazol), takrolimu, cyklosporínu):* Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje sledovanie hladiny sérového draslíka.

*Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie lieky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútne prijímanie alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulosín, terazosín):* Predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie (pozri časť 4.2 o diuretikách).

*Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie lieky (adrenalin), ktoré môžu znižovať antihypertenzný účinok lieku Ramipriľ H Actavis:* Odporúča sa sledovať krvný tlak. Okrem toho, účinok vazopresorických sympatomimetík môže byť zoslabený hydrochlórtiazidom.

*Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie lieky, ktoré môžu zmeniť počet krviniek:* Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

*Lítiové soli:* Vylučovanie lítia môže byť inhibítorami ACE znížené a preto môže byť vyššia toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať. Súbežné používanie tiazidových diuretik môže zvýšiť už zvýšené riziko lítiovej toxicity pri liečbe inhibítorami ACE. Preto sa neodporúča kombinácia ramipriľu a hydrochlórtiazidu s lítiom.

*Antidiabetiká vrátane inzulínu:* Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Hydrochlórtiazid môže oslabiť účinok antidiabetík. Preto sa v počiatkovej fáze kombinovanej liečby odporúča pozorné sledovanie hladiny glukózy v krvi.

*Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová:* Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku Ramiprilu H Actavis. Navyše súbežná liečba inhibítormi ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

*Perorálne antikoagulanciá:* súbežné užívanie hydrochlórtiazidu môže znížiť účinok antikoagulancií.

*Kortikosteroidy, ACTH, amfotericín B, karbenoxolon, veľké množstvá sladkého drievka, laxatíva (v prípade dlhodobého užívania) a iné kaliuretické látky alebo látky znižujúce plazmatickú hladinu draslíka:* zvýšené riziko hypokaliémie.

*Digitalisové prípravky, liečivá, ktoré predlžujú QT interval a antiarytmiká:* pri poruchách elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia) môže byť zvýšená ich proarytmická toxicita alebo znížené antiarytmické účinky.

*Metyldopa:* možná hemolýza.

*Cholestyramín a iné enterálne iónové meniče:* Znížené vstrebávanie hydrochlórtiazidu. Sulfónamidové diuretiká sa majú užívať minimálne jednu hodinu pred týmito liekmi alebo štyri až šesť hodín po.

*Svalové relaxanciá typu kurare:* možné zosilnenie a predĺženie myorelaxačného účinku.

*Kalciové soli a lieky zvyšujúce plazmatickú hladinu kalcia:* v prípade súbežného podávania hydrochlórtiazidu je možné očakávať zvýšenie sérovej hladiny kalcia; preto sa vyžaduje pozorné sledovanie koncentrácie kalcia v sére.

*Karbamazepín:* riziko hyponatriémie vzhľadom na aditívny účinok s hydrochlórtiazidom.

*Jód obsahujúce kontrastné médiá:* v prípade dehydratácie, ktorá je zapríčinená užívaním diuretik, vrátane hydrochlórtiazidu, existuje zvýšené riziko akútnej poruchy obličiek, predovšetkým pri užívaní vysokých dávok jódu obsahujúceho kontrastné médiá.

*Penicilín:* hydrochlórtiazid sa vylučuje v distálnom tubule a redukuje vylučovanie penicilínu.

*Chinín:* hydrochlórtiazid znižuje vylučovanie chinínu.

*Heparín:* Je možný nárast koncentrácie draslíka v sére.

*Inhibítory mTOR alebo vildagliptín:* zvýšené riziko môže byť u pacientov, ktorí súbežne užívajú také lieky, ako sú inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín. Pri začatí liečby je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

*Inhibítory neprilyzínu (NEP):* pri súbežnom použití inhibítorov ACE a inhibítorov NEP, ako je racekadotril bolo hlásené zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Užívanie Ramiprilu H Actavis sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenicity po expozícii inhibítormi ACE počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby inhibítormi ACE nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, má sa liečba pacientok plánujúcich



graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba inhibítormi ACE sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbou inhibítormi ACE/antagonistom receptora angiotenzín II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri taktiež časť 5.3). Ak sa vyskytne expozícia inhibítormi ACE od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa musia dôkladne sledovať pre možnú hypotenziu, oligúriu alebo hyperkaliémiu (pozri taktiež časti 4.3 a 4.4).

V prípade dlhodobého užívania počas tretieho trimestra gravidity môže hydrochlórtiazid spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a existuje riziko spomalenia rastu. Boli hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov, pokiaľ boli vystavený účinkom hydrochlórtiazidu krátko pred pôrodom. Hydrochlórtiazid môže redukovať objem plazmy a uteroplacentárny prietok krvi.

### Dojčenie

Ramipril H Actavis je počas dojčenia kontraindikovaný.

Ramipril a hydrochlórtiazid sa vylučujú do materského mlieka v takej miere, že ich účinky sa u dojčených detí pravdepodobne prejavajú aj pri terapeutických dávkach ramiprilu a hydrochlórtiazidu podaným dojčiacim ženám. Pre nedostatok informácií o používaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2) sa Ramipril H Actavis neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia a to najmä v prípade novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do materského mlieka. Tiazidy môžu u dojčiacich žien spôsobiť pokles až potlačenie tvorby mlieka. Môžu sa vyskytnúť prípady precitlivenosti na sulfónamidové deriváty, hypokaliémia a nukleárny ikterus. Vzhľadom na možnosť výskytu závažných nežiaducich reakcií oboch liečiv u dojčených detí, má sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu, pričom sa berie do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku ako je závrat) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov). Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo pri prechode liečby z iných liekov. Po užití prvej dávky alebo po prvom užití zvýšenej dávky sa odporúča niekoľko hodín ne viesť vozidlo ani neobsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil ramiprilu + hydrochlórtiazidu zahŕňa nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú v spojení s hypotenziou a/alebo odvodnením kvôli zvýšenej diuréze. Liečivo ramipril môže vyvolať pretrvávajúci suchý kašeľ, zatiaľ čo liečivo hydrochlórtiazid môže zhoršiť metabolizmus glukózy, lipidov a kyseliny močovej. Obe liečivá majú inverzné účinky na hladinu draslíka v plazme. Medzi závažné nežiaduce reakcie patria angioedém alebo anafylaktické reakcie, poruchy obličiek alebo pečene, pankreatitída, závažné kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledovnej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti:

	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>				nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		znížený počet bielych krviniek, znížený počet červených krviniek, hemolytická anémia, pokles hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek		zlyhanie kostnej drene, neutropénia vrátane agranulocytózy, pancytopenie, eozinofílie, hemokoncentrácia v dôsledku straty tekutín
<i>Poruchy imunitného systému</i>				anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie na ramipril alebo anafylaktické reakcie na hydrochlórtiazid, zvýšené antinukleárne protilátky
<i>Poruchy endokrinného systému</i>				syndróm neprimeraného vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, znížená glukózová tolerancia, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, zhoršenie dny, zvýšené hladiny cholesterolu a/alebo triglyceridov v krvi spôsobené hydrochlórtiazidom	anorexia, znížená chuť do jedla, znížená hladina draslíku v krvi, pocit smädu spôsobený hydrochlórtiazidom	zvýšená hladina draslíku v krvi spôsobená ramiprilom	znížená hladina sodíku v krvi, glykozúria, metabolická alkalóza, hypochlorémia, hypomagneziémia, hyperkaliémia, dehydratácia spôsobená hydrochlórtiazidom
<i>Psychické poruchy</i>		depresívna nálada, apatia, úzkosť, nervozita, poruchy spánku vrátane somnolencie		stav zmätenosti, nepokoj, poruchy pozornosti
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy, závrat	vertigo, parestézia, tremor, poruchy		mozgová ischémia vrátane mozgovej porážky a

		rovnováhy, pocit pálenia, dysgeúzia, ageúzia		tranzitórneho ischemického záchvatu, zhoršené psychomotorické schopnosti, parosmia
<i>Poruchy oka</i>		poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia, konjunktivitída		xantopsia, znížená lakrimácia spôsobená hydrochlórtiazidom, choroidálna efúzia, sekundárna akútna myopia a akútny glaukóm s uzavretým uhlom spôsobené hydrochlórtiazidom
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		tinnitus		poruchy sluchu
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		ischémia myokardu vrátane anginy pectoris, tachykardie, arytmie, palpitácií, periférneho edému		infarkt myokardu
<i>Poruchy ciev</i>		hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa, začervenanie		trombóza spôsobená závažným odvodnením, vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, Raynaudov fenomén, vaskulitída
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída	sinusitída, dyspnoe, upchatý nos	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)	bronchospazmus, vrátane zhoršenia astmy, alveolitída, nekardiogénny pľúcny edém spôsobené hydrochlórtiazidom
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy chuti, abdominálna nepohoda, dyspepsia, gastritída, nauzea, zápcha, gingivitída spôsobená hydrochlórtiazidom	vracanie, aftózna stomatitída, zápal jazyka, hnačka, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach	pankreatitída (pri inhibítoroch ACE boli veľmi výnimočne hlásené fatálne prípady), zvýšené hladiny pankreatických enzýmov, angioedém tenkého čreva, sialoadenitída spôsobená hydrochlórtiazidom

				dom
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi zriedkavo fatálna), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu, cholecystitída spôsobená hydrochlórtiazidom		akútne zlyhanie pečene, cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie
<i>Poruchy kože a podkožného</i>		angioedém: veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; psoriatická dermatitída, hyperhidróza, vyrážka, zvyčajne makulopapulárna, pruritus, alopecia		toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, exfoliatívna dermatitída, fotosenzitívne reakcie, onycholýza, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém, urtikária, systémový lupus erythematosus spôsobený hydrochlórtiazidom
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		myalgia		artralgia, svalový spazmus, svalová slabosť, muskuloskeletálna stuhnutosť, tetánia spôsobené hydrochlórtiazidom
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi		zhoršenie preexistujúcej proteinúrie, intersticiálna nefritída spôsobená hydrochlórtiazidom
<i>Poruchy reprodukčného systému a</i>		prechodná erektilná impotencia		znížené libido, gynekomastia

<i>prsníkov</i>				
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	únava, asténia	bolesť na hrudníku, pyrexia		

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

**4.9 Predávkovanie**Príznaky

K príznakom spojeným s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, srdcová arytmia, poruchy vedomia vrátane kómy, cerebrálne kŕče, paréza a paralytický ileus.

U pacientov s predispozíciou (napr. s prostatickou hyperpláziou) môže predávkovanie hydrochlórtiazidom vyvolať akútne zadržovanie moču.

Liečba

Pacient sa má dôkladne monitorovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxifikáciu (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa-1 adrenergných agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z celkového obehu nedostatočne odstraňuje.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI****5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a diuretiká, inhibítory ACE a diuretiká, ATC kód C09BA05.

Mechanizmus účinku*Ramipril*

Ramiprilát, účinný metabolit neaktívnej formy tzv. „prodrug“ ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a v tkanive tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na aktívnu vazokonštrikčnú látku angiotenzín II a taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu spôsobuje vazodilatáciu.

Keďže angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje redukcii sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu inhibítorom ACE bola nižšia u pacientov čiernej pleti (afro-karibská populácia) s hypertenziou (obvykle ide o populáciu s nízko-renínovou hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti.

*Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretik nie je celkom známy. Inhibuje reabsorbciu sodíka a chloridu v distálnom tubule. Zvýšené

renálne vylučovanie týchto iónov sprevádza zvýšený odtok moču (zapríčinený osmotickým viazaním vody). Zvyšuje sa exkrécia draslíka a horčíka, poklesne vylučovanie kyseliny močovej. Možný mechanizmus antihypertenzívneho účinku hydrochlórtiazidu : modifikovaná rovnováha sodíka, redukcia extracelulárnej vody a objemu plazmy, zmena renálno-vaskulárnej rezistencie, ako aj znížená odozva na norepinefrín a angiotenzín II.

### Farmakodynamické účinky

#### *Ramipril*

Užívanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej arteriálnej rezistencie. Veľké zmeny prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie obvykle nenastávajú. Podávanie ramiprilu hypertenzným pacientom vedie k zníženiu krvného tlaku v horizontálnej polohe a v stojí bez kompenzačného zrýchlenia tepu.

U väčšiny pacientov sa prejaví začiatok antihypertenzívneho účinku jednotlivé dávky v rozpätí jednej až dvoch hodín po perorálnom užití. Vrchol účinku jednotlivé dávky sa obvykle dosahuje za 3 až 6 hodín po perorálnom užití. Antihypertenzný účinok jednotlivé dávky trvá obvykle 24 hodín. Maximálny antihypertenzný účinok pokračujúcej liečby ramiprilom sa obvykle prejaví po 3 až 4 týždňoch. Ukázalo sa, že antihypertenzný účinok sa udržiava počas dlhodobej liečby trvajúcej 2 roky.

Náhle vysadenie ramiprilu nemá za následok rýchle a výrazné opätovné zvýšenie krvného tlaku.

#### *Hydrochlórtiazid*

Vylučovanie vody a elektrolytov začína približne 2 hodiny po užití, dosahuje maximum za 4 hodiny a trvá 6 až 12 hodín.

Nástup antihypertenzného účinku sa dostaví za 3 až 4 dni a môže trvať ešte jeden týždeň po prerušení liečby.

Zníženie krvného tlaku sprevádza mierny vzostup filtračnej frakcie, renálno-vaskulárnej rezistencie a plazmovej renínovej aktivity.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Súbežné podávanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu*

V klinických skúšaníach viedla táto kombinácia k väčšiemu zníženiu krvného tlaku ako v prípadoch, keď boli dané liečivá podávané samostatne. Súbežné užívanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu má sklon k reverzii strát draslíka, ktoré sú spojené s diuretikami a to pravdepodobne blokádou systému renín-angiotenzín-aldosterón. Kombinácia inhibítora ACE s tiazidovým diuretikom vytvára synergický efekt a tiež znižuje riziko hypokaliémie, ktoré spôsobuje samostatne podávané diuretikum.

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu

a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

#### *Nemelanómová rakovina kože*

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 037 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ( $\sim 25\,000$  mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ( $\sim 100\,000$  mg) (pozri aj časť 4.4).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Ramipril*

#### Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu: maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilu sa dosahuje v priebehu jednej hodiny. Z dôvodu urinárnej regenerácie je rozsah absorpcie najmenej 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %. Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie ramiprilátu po užití obvyklých dávok ramiprilu raz denne sa dosahuje približne na štvrtý deň liečby.

#### Distribúcia

Väzbovosť ramiprilu na bielkoviny v sére je približne 73 % a v prípade ramiprilátu je to približne 56 %.

#### Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazínu, kyselínu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

#### Eliminácia

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Pokles plazmatickej koncentrácie ramiprilátu je viacfázový. Pre svoj silný účinok, nasýtitelnú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu s veľmi nízkou plazmatickou koncentráciou. Po viacnásobných dávkach ramiprilu podávaných raz za deň bol účinný polčas koncentrácie ramiprilátu 13-17 hodín po dávkach 5-10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25-2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

#### Laktácia

Jednorazová perorálna dávka ramiprilu má za následok, že v materskom mlieku je takmer nemerateľná hladina ramiprilu a jeho metabolitu. Avšak účinok viacerých dávok nie je známy.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu porovnanie súvisí s klírensom kreatinínu. Toto má za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu ramiprilátu, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene je metabolizovanie ramiprilu na ramiprilát oneskorené kvôli zníženej aktivite pečenej esterázy a plazmatická hladina ramiprilu u týchto pacientov je zvýšená. Maximálna koncentrácia ramiprilátu u týchto pacientov však nie je odlišná v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

### *Hydrochlórtiazid*

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa z gastrointestinálneho traktu absorbuje približne 70 % hydrochlórtiazidu. Maximálna koncentrácia hydrochlórtiazidu sa dosiahne 1,5 až 5 hodín.

#### Distribúcia

Približne 40% hydrochlórtiazidu sa viaže na plazmové proteíny.

#### Biotransformácia

Hydrochlórtiazid je v pečeni metabolizovaný v zanedbateľnej miere.

#### Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa vylučuje takmer úplne (viac než 95 %) renálnou cestou v nezmenenej podobe. Po perorálnom podaní jednotlivej dávky sa 50 až 70 % vylúči do 24 hodín. Polčas eliminácie je 5 až 6 hodín.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

Renálne vylučovanie hydrochlórtiazidu je u pacientov s poruchou funkcie obličiek znížené a renálny klírens hydrochlórtiazidu proporčne súvisí s klírensom kreatinínu. Tento fakt spôsobuje vysokú koncentráciu hydrochlórtiazidu v sére, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Pri cirhóze pečene sa nezaznamenali žiadne relevantné zmeny vo farmakokinetike hydrochlórtiazidu. Farmakokinetické štúdie u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú k dispozícii.

### *Ramipril a hydrochlórtiazid*

Súbežné podávanie ramiprilu a hydrochlórtiazidu nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť jednotlivých zložiek. Kombinovaná tableta sa môže považovať za bioekvivalentnú s liekmi obsahujúcimi každú zložku samotnú.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### *Ramipril + hydrochlórtiazid*

Podávanie kombinácie ramiprilu a hydrochlórtiazidu potkanom a myšiam nepreukazuje žiadnu akútnu toxickú aktivitu až do dávky 10 000 mg/kg. Štúdie s opakovaným podávaním dávok vykonané na potkanoch a opiciach odhalili iba poruchy rovnováhy elektrolytov.

Reprodukčné štúdie na potkanoch a králikoch odhalili, že kombinácia liečiv je o niečo viac toxická ako samostatne podávané liečivá, no žiadna zo štúdií neodhalila teratogénny účinok kombinácie liečiv.

Neboli vykonané žiadne štúdie s kombináciou liečiv na mutagenitu a karcinogenitu.

### *Ramipril*

Rozsiahle testovanie mutagenity pomocou viacerých testovacích systémov nepreukázalo žiadnu známku, že má ramipril mutagénne alebo genotoxické vlastnosti. Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach nepreukázali žiadnu známku akéhokoľvek tumorogénneho účinku. Renálne tubuly s oxyfilnými bunkami a tubuly s hyperpláziou oxyfilných buniek u potkanov sa považujú za odpoveď na funkčné zmeny a morfológické zmeny, a nie za neoplastickú alebo preneoplastickú reakciu.



### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid nebol genotoxický *in vitro* v Amesovom teste mutagenity na kmeňoch *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 a TA 1538 a v teste na chromozomálne aberácie v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO), ani v *in vivo* testoch s použitím chromozómov zárodočných buniek myši, chromozómov buniek kostnej drene čínskeho škrečka a recesívneho letálneho znaku génu viazaného na pohlavný chromozóm drozofily. Pozitívne výsledky testov sa získali iba v testoch *in vitro* CHO výmeny sesterských chromatíd (Sister Chromatid Exchange) (klastogenita) a v testoch na myších lymfómových bunkách (Mouse Lymphoma Cell) (mutagenita) pri použití koncentrácií hydrochlórtiazidu od 43 do 1 300 µg/ml a v teste na nondisjunkciu *Aspergillus nidulans* pri nešpecifikovanej koncentrácii. Dvojročné štúdie na kŕmených myšiach a potkanoch vykonané pod záštitou Národného toxikologického programu USA (National Toxicology Program, NTP) neodhalili žiadne dôkazy karcinogénneho potenciálu hydrochlórtiazidu u samíc myši (pri dávkach až do približne 600 mg/kg/deň) ani u samcov a samíc potkanov (pri dávkach až do približne 100 mg/kg/deň). NTP však zistil nejednoznačné dôkazy o hepatokarcinogenite u samcov myši.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

predželatínovaný škrob (kukuričný)  
stearyl-fumarát sodný  
hydrogenuhličitan sodný  
monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale.  
*Blistrové balenie:* Uchovávajúte v pôvodnom obale.  
*Fľaša:* Obal uchovávajúte pevne uzatvorený.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre (Al/Al) a/alebo PP-fľaša (securitainer) s vysušovadlom a PE-vrchnákom.

Veľkosť balenia: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Ramipril H 2,5mg/12,5 mg Actavis: 58/0406/05-S  
Ramipril H 5mg/25 mg Actavis: 58/0407/05-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. novembra 2005  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júla 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2023