

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amprilan H 2,5 mg/12,5 mg tablety

Amprilan H 5 mg/25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amprilan H 2,5 mg/12,5 mg tablety

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

Amprilan H 5 mg/25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje ramiprilum 5 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Amprilan H 2,5 mg/12,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 61,28 mg laktosy.

Amprilan H 5 mg/25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 122,56 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Amprilan H 2,5 mg/12,5 mg, tablety: bílé až téměř bílé podlouhlé, nepotahované ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně a označením „12,5“ na druhé straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Amprilan H 5 mg/25 mg, tablety: bílé až téměř bílé podlouhlé, nepotahované ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně a označením „25“ na druhé straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Dávka má být stanovena individuálně podle profilu pacienta (viz bod 4.4) a kontroly krevního tlaku. Podávání kombinovaných tablet s fixní dávkou ramiprilu a hydrochlorothiazidu se obvykle doporučuje po titraci dávky s jednou ze složek.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti léčení diuretiky

U pacientů souběžně léčených diuretiky se doporučuje opatrnost, protože se v začátcích léčby může vyskytnout hypotenze. Před zahájením léčby přípravkem Amprilan H je nutné zvážit snížení dávek diuretik anebo léčbu diuretiky přerušit.

V případě, že přerušeni léčby není možné, je doporučeno, aby byla léčba zahájena nejmenší možnou dávkou ramiprilu (1,25 mg denně) ve volné kombinaci. Doporučuje se, aby následně byla provedena změna v počáteční denní dávce, která nesmí překročit 2,5 mg ramiprilu/12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Amprilan H je při těžké poruše funkce ledvin vzhledem k přítomnosti složky hydrochlorothiazidu kontraindikován (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou vyžadovat snížené dávkování přípravku Amprilan H. Pacienti s clearance kreatininu mezi 30 a 60 ml/min mají být léčení pouze dávkou s nejnižší fixní kombinací ramiprilu a hydrochlorothiazidu po podání samostatné dávky ramiprilu. Maximální povolená dávka je 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorothiazidu denně.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Přípravek Amprilan H je při těžké poruše funkce jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Zahajovací dávky mají být nižší a následná titrace dávky má být postupnější vzhledem ke zvýšené pravděpodobnosti nežádoucích účinků, zejména u velmi starých a slabých pacientů.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat přípravek Amprilan H jednou denně, ve stejnou denní dobu, obvykle ráno.

Přípravek Amprilan H lze užívat před jídlem, s jídlem nebo po jídle, protože příjem potravy nemá vliv na jeho biologickou dostupnost (viz bod 5.2).

Přípravek Amprilan H je nutné polknout a zapít tekutinou. Nesmí se kousat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakýkoli jiný ACE inhibitor (inhibitor enzymu přeměňujícího angiotensin), hydrochlorothiazid, jiná thiazidová diuretika, sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Angioedém v anamnéze (dědičný, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitoru nebo antagonistů receptoru pro angiotensin II (AIIIRA)).
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5).
- Významná bilaterální stenóza renálních arterií nebo stenóza renální arterie jediné fungující ledviny.

- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Těžká porucha funkce ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min u nedialyzovaných pacientů.
- Klinicky relevantní poruchy elektrolytů, které se mohou následkem léčby přípravkem Amprilan H zhoršovat (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater, hepatická encefalopatie.
- Souběžné užívání přípravku Amprilan H s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Amprilan H nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní skupiny pacientů

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

Pacienti se zvláštním rizikem hypotenze

Pacienti s výrazně aktivovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron

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

Je třeba očekávat významnou aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron a je nezbytný lékařský dohled včetně sledování krevního tlaku, například u:

- pacientů s těžkou hypertenzí
- pacientů s dekompenzovaným městnavým srdečním selháním
- pacientů s hemodynamicky relevantní přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
- pacientů s unilaterální stenózou renální arterie s druhou funkční ledvinou
- pacientů, kteří mají nebo u nich může vzniknout nedostatek tekutin či solí (včetně pacientů užívajících diuretika)
- pacientů s jaterní cirhózou a/nebo ascitem
- pacientů, kteří se mají podrobit velkému chirurgickému zákroku nebo během anestézie látkami, které navozují hypotenzi.

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

Operace

Pokud je to možné, doporučuje se přerušit léčbu inhibitory enzymu přeměňujícího angiotensin, jako je ramipril, jeden den před chirurgickým zákrokem.

Pacienti s rizikem srdeční či mozkové ischemie v případě akutní hypotenze

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

Primární hyperaldosteronismus

Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu není lékem volby pro léčbu primárního hyperaldosteronismu. Jestliže ramipril + hydrochlorothiazid užívají pacienti s primárním

hyperaldosteronismem, je nutné pečlivě monitorovat plazmatickou hladinu draslíku.

- *Starší osoby*

Viz bod 4.2.

- *Pacienti s onemocněním jater*

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

Sledování renálních funkcí

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

Porucha funkce ledvin

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

Elektrolytová nerovnováha

Podobně jako u kteréhokoli pacienta léčeného diuretiky, je třeba v příslušných intervalech provádět periodické stanovení elektrolytů v krevním séru. Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobovat nerovnováhu tekutin nebo elektrolytů (hypokalemii, hyponatremii a hypochloremickou alkalózu). I když může při užívání thiazidových diuretik vzniknout hypokalémie, souběžná léčba ramipilem může hypokalémii navozenou diuretiky snížit. Riziko hypokalemie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s rychlou diurézou, u pacientů s nedostatečným příjmem elektrolytů a u pacientů souběžně léčených kortikosteroidy nebo ACTH (viz bod 4.5). Během prvních týdnů po zahájení léčby se mají měřit hladiny draslíku v krevní plazmě. Jestliže se zjistí nízká hladina draslíku, je vyžadována její úprava.

Může dojít k diluční hyponatremii. Snížení hladin sodíku může být z počátku asymptomatické, a proto je nezbytně nutné pravidelně kontrolovat hladinu sodíku. U starších pacientů a pacientů s cirhózou mají být kontroly častější.

Bylo zjištěno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčičku močí, což může způsobit hypomagnesemií.

Monitoring elektrolytů: hyperkalémie

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně přípravku Amprilan H byla pozorována hyperkalémie. K pacientům s rizikem hyperkalémie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, starší pacienti (více než 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem, u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, u pacientů užívajících jiné léčivé látky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu nebo stavy jako je dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Jestliže je považováno souběžné užívání výše uvedených přípravků za potřebné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Monitoring elektrolytů: hyponatremie

U některých pacientů léčených ramipilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů, u nichž existuje riziko hyponatremie je doporučeno pravidelně monitorovat hladinu sodíku v séru.

Hepatická encefalopatie

Poruchy elektrolytů způsobené diuretickou léčbou včetně léčby hydrochlorothiazidem mohou u pacientů s onemocněním jater navodit hepatickou encefalopatii. V případě hepatické encefalopatie je třeba léčbu ihned přerušit.

Hyperkalcemie

Hydrochlorothiazid stimuluje zpětnou absorpci vápníku v ledvině a může způsobit hyperkalcemii. Rovněž může interferovat při testování funkce příštítných tělísek.

Hypersenzitivita/Angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně ramiprilu byl hlášen angioedém (viz bod 4.8).

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce ramipril/hydrochlorothiazidu. Léčbu s ramipril/hydrochlorothiazidem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

V případě angioedému je třeba podávání přípravku Amprilan H přerušit.

Pacient musí být okamžitě léčen na pohotovosti. Musí zde zůstat na pozorování nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně přípravku Amprilan H byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). Tito pacienti vykazovali bolest břicha (s nauzeou nebo se zvracením anebo bez těchto příznaků). Příznaky intestinálního angioedému vymizely po vysazení ACE inhibitoru.

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergeny je při inhibici ACE zvýšená. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby přípravkem Amprilan H.

Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně byla pozorována neutropenie/agranulocytóza a byl též hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit možnou leukopenii. Častější sledování se doporučuje v počáteční fázi léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenové onemocnění (například lupus erythematosus nebo skleroderma) a u všech osob léčených jinými léčivými přípravky, které mohou způsobovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

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

Etnické rozdíly

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

Sportovci

Hydrochlorothiazid může způsobovat pozitivní výsledek antidopingového testu.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může snížit glukózovou toleranci. U diabetických pacientů se může požadovat úprava dávkování insulinu nebo perorálních hypoglykemik. Během léčby thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

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

Kašel

Při užívání inhibitorů ACE byl uváděn kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající, a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE je třeba vzít v úvahu při diferenciální diagnóze kašle.

Ostatní

U pacientů s alergií v anamnéze nebo s astmatem bronchiale v anamnéze, ale i bez těchto anamnéz, se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce.

Byla uváděna možnost exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

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

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Nemelanomové kožní nádory

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

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

Akutní respirační toxicita

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

Přípravek Amprilan H obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Kontraindikované kombinace

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

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

Upozornění pro použití

Soli draslíku, heparin, diuretika zadržující draslík a jiné účinné látky zvyšující hladinu draslíku v krevní plazmě (včetně antagonistů angiotensinu II, trimethoprim a fixní kombinace se sulfamethoxazolem, takrolimu, cyklosporinu): Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ramipril/hydrochlorothiazidem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení draslíku v séru. Při podávání ramipril/hydrochlorothiazidu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace ramipril/hydrochlorothiazidu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je souběžné podávání indikováno je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol): Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Antihypertenziva (například diuretika) a další látky, které mohou snižovat krevní tlak (například nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní příjem alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): je třeba očekávat zvýšení rizika hypotenze (viz bod 4.2 pro diuretika).

Vazopresorická sympatomimetika a další látky (epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu: doporučuje se sledování krevního tlaku.

Kromě toho může být účinek vazopresorických sympatomimetik zeslaben hydrochlorothiazidem.

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

Soli lithia: ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto se může toxicita lithia zvyšovat. Je třeba sledovat hladiny lithia. Souběžné užívání thiazidových diuretik může zvyšovat riziko toxicity lithia a zesilovat už zvýšené riziko toxicity lithia při léčbě ACE inhibitory. Proto se kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu s lithiem nedoporučuje.

Antidiabetické prostředky včetně insulínu: Mohou nastat hypoglykemické reakce. Hydrochlorothiazid může zeslabovat účinek antidiabetik. Proto se v úvodní fázi kombinované léčby doporučuje pozorně sledovat hladinu glukosy v krvi.

Nesteroidní protizánětlivé léky a kyselina acetylsalicylová: Je třeba očekávat snížení antihypertenzního účinku přípravku Amprilan H. Souběžné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

Perorální antikoagulancia: Souběžné užívání hydrochlorothiazidu může účinek antikoagulancií snížit.

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

Digitalisové přípravky, účinné látky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT a antiarytmika: při poruchách elektrolytů (např. hypokalémie, hypomagnezémie) může být zvýšena jejich proarytmická toxicita anebo sníženy antiarytmické účinky.

Methyldopa: Možnost hemolýzy.

Kolestyramin nebo jiné enterálně podávané iontoměniče: Snížená absorpce hydrochlorothiazidu. Sulfonamidová diuretika mají být užívána alespoň jednu hodinu před těmito přípravky nebo 4 až 6 hodin po jejich užití.

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

Soli vápníku a léčivé přípravky zvyšující vápník v krevní plazmě: Při souběžném podávání hydrochlorothiazidu lze očekávat vzrůst koncentrace vápníku v krevním séru; proto se požaduje pečlivé sledování vápníku v krevním séru.

Karbamazepin: Riziko hyponatremie následkem aditivního účinku hydrochlorothiazidu.

Kontrastní látky obsahující jód: V případě dehydratace zapříčiněné užíváním diuretik včetně hydrochlorothiazidu existuje zvýšené riziko akutní poruchy ledvin, zejména pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek.

Penicilin: Hydrochlorothiazid se vylučuje v distálním tubulu a snižuje exkreci penicilinu.

Chinin: Hydrochlorothiazid snižuje exkreci chininu.

Cyklosporin: Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin: Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) nebo vildagliptin: Pacienti souběžně podstupující léčbu inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Inhibitory neprilysinu (NEP): Souběžné užívání ACE inhibitorů a inhibitorů neprilysinu (NEP) jako je racekadotril může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

Těhotenství

Pokud jde o riziko teratogenity, epidemiologický důkaz po expozici ACE inhibitorům během prvního

trimestru těhotenství nebyl přesvědčivý, přesto nelze vyloučit malé zvýšení rizika. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčbě ACE inhibitorem / antagonistou receptoru pro angiotensin II (AIIRA) v době druhého a třetího trimestru způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, retardovaná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz také bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Dojde-li k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru, doporučuje se kontrola ledvin a lebky ultrazvukem. Novorozenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být důkladně sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie nebo hyperkalémie (viz také body 4.3 a 4.4).

S užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství existuje omezená zkušenost, zejména během prvního trimestru. Studie provedené na zvířatech nejsou dostatečné.

Hydrochlorothiazid prochází placentou.

Hydrochlorothiazid může v případech dlouhodobého užívání ve druhém a třetím trimestru těhotenství způsobit fetoplacentární ischemii a riziko zpomalení růstu. Navíc byly hlášeny vzácné případy hypoglykemie a trombocytopenie u novorozenců v případě expozice blízko termínu porodu. Hydrochlorothiazid může snížit objem plasmy, stejně tak jako průtok krve placentou. Hydrochlorothiazid nesmí být používán při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nemůže být použita jiná léčba.

Kojení

Podávání přípravku Amprilan H je během kojení kontraindikováno.

Ramipril a hydrochlorothiazid jsou vylučovány do mateřského mléka v takové míře, že účinky u kojenečích dětí jsou pravděpodobné, když se terapeutická dávka ramiprilu a hydrochlorothiazidu podává kojícím matkám. Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se užívání ramiprilu během kojení a je preferována alternativní léčba s lépe stanoveným bezpečnostním profilem, zejména při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka. Thiazidy mohou u kojících žen způsobit pokles až potlačení tvorby mléka. Mohou se vyskytnout případy hypersenzitivity na sulfonamidové deriváty, hypokalémie a jádrového ikteru. Protože u obou léčivých látek existuje možnost závažných reakcí u kojenečích dětí, je nutné se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu, přičemž je třeba vzít v úvahu důležitost léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tablety s obsahem ramiprilu/hydrochlorothiazidu mají malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Některé nežádoucí účinky (například příznaky sníženého krevního tlaku, jako je závrať) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti obzvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů).

Může k tomu dojít zejména při zahájení léčby nebo při přechodu z jiných přípravků.

Po užití první dávky, stejně jako po prvním užití zvýšené dávky, se doporučuje několik hodin neřít vozidlo a neobsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil ramiprilu + hydrochlorothiazidu zahrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují ve spojení s hypotenzí a/nebo s odvodněním kvůli zvýšené diuréze. Léčivá látka ramipril může vyvolat přetrvávající suchý kašel, zatímco hydrochlorothiazid může zhoršit metabolismus glukosy, lipidů a kyseliny močové. Tyto dvě léčivé látky mají inverzní vliv na hladinu draslíku v séru. K závažným nežádoucím účinkům patří angioedém anebo anafylaktické reakce, poruchy funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza.

Frekvence nežádoucích účinků se definuje podle následující konvence:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>				Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy) ¹
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Snížený počet bílých krvinek, snížený počet červených krvinek, pokles hemoglobinu, hemolytická anémie, snížený počet krevních destiček.		Selhání kostní dřeně, neutropenie včetně agranulocytózy, pancytopenie, eozinofilie. Hemokontrace v souvislosti se ztrátou tekutin.
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce způsobené ramipilem nebo anafylaktická reakce způsobená hydrochlorothiazidem, zvýšené hladiny antinukleárních protilátek.
<i>Endokrinní poruchy</i>				Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus, pokles tolerance glukosy, zvýšená hladina glukosy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, zhoršení dny, zvýšené hladiny cholesterolu a/nebo triacylglycerolů v krvi způsobené hydrochlorothiazidem.	Anorexie, snížená chuť k jídlu. Snížená hladina draslíku v krvi, žízeň způsobená hydrochlorothiazidem.	Zvýšená hladina draslíku v krvi způsobená ramipilem.	Snížená hladina sodíku v krvi. Glykosurie, metabolická alkalóza, hypochlorémie, hypomagnezémie, hyperkalcémie, dehydratace způsobená hydrochlorothiazidem.
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Zhoršená nálada, apatie, úzkost, nervozita, poruchy		Stav zmatenosti, neklid, poruchy pozornosti.

		spánku včetně somnolence.		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, závrať.	Vertigo, parestázie, tremor, poruchy rovnováhy, pocit pálení, dysgeuzie, ageuzie.		Mozková ischemie včetně mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, parosmie.
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, konjunktivitida.		Xanthopsie, zvýšené slzení způsobené hydrochlorothiazidem, akutní glaukom s uzavřeným úhlem způsobený hydrochlorothiazidem, choroidální efuze způsobená hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Tinitus.		Zhoršený sluch.
<i>Srdeční poruchy</i>		Srdeční ischemie včetně anginy pectoris, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém.		Infarkt myokardu.
<i>Cévní poruchy</i>		Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa, zrudnutí.		Trombóza v souvislosti se závažnou ztrátou tekutin, vaskulární stenóza, hypoperfuze, Raynaudův fenomén, vaskulitida.
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Neproductivní dráždivý kašel, bronchitida.	Sinusitida, dyspnoe, neprůchodný nos.	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu. Alergická alveolitida, nekardiogenní plicní edém způsobený hydrochlorothiazidem.
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Gastrointestinální zánět, poruchy trávení, břišní obtíže, dyspepsie, gastritida, nevolnost, zácpa. Gingivitida způsobená hydrochlorothiazidem.	Zvracení, aftová stomatitida, glositida, průjem, bolest v horní části břicha, sucho v ústech.	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšení pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva. Sialoadenitida způsobená hydrochlorothiazidem.
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Zhoršení funkce ledvin včetně akutního renálního selhání, zvýšené		Zhoršení již existující proteinurie. Intersticiální nefritida způsobená

		vyučování moče, zvýšení močoviny v krvi, zvýšení kreatininu v krvi.		hydrochlorothiazidem.
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem), zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu. Kalkulózní cholecystitida způsobená hydrochlorothiazidem.		Akutní selhání jater, cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození.
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; psoriatiformní dermatitida, hyperhidróza, vyrážka, zejména makulopapulární, pruritus, alopecie.		Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigus, zhoršení psoriázy, exfoliativní dermatitida, reakce z přecitlivělosti na světlo, onycholýza, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, kopřivka. Systémový lupus erythematodes způsobený hydrochlorothiazidem.
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Myalgie.		Artralgie, svalový spasmus. Svalová slabost, muskuloskeletální strnulost, tetanus způsobený hydrochlorothiazidem.
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		Přechodná erektilní impotence.		Pokles libida, gynekomastie.
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava, astenie.	Bolest na hrudníku, pyrexie.		

¹ Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Příznaky

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

U predisponovaných pacientů (např. prostatická hyperplazie) může předávkování hydrochlorothiazidem navodit akutní retenci moči.

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a diuretika, ATC kód: C09BA05.

Mechanismus účinku

Ramipril

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidasu I (synonyma: enzym přeměňující angiotensin, kinináza II).

V krevní plazmě a ve tkáni tento enzym katalyzuje přeměnu angiotensinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotensin II stejně tak jako degradaci aktivního vazodilatačního bradykininu. Snížená tvorba angiotensinu II a inhibice štěpení bradykininu vede k vazodilataci.

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního působení thiazidových diuretik není zcela znám. Inhibují reabsorpci sodíku a chloridů v distálním tubulu. Zvýšená renální exkrece těchto iontů je doprovázena zvýšenou tvorbou moče (následkem osmotické vazby vody). Vylučování draslíku a hořčíku se zvyšuje, vylučování kyseliny močové klesá. Možné mechanismy antihypertenzního působení hydrochlorothiazidu mohou být: pozměněná rovnováha sodíku, snížení objemu extracelulární vody a plazmatického objemu, změna renálně-vaskulární rezistence, stejně jako snížená odezva na norepinefrin a angiotensin II.

Farmakodynamické účinky

Ramipril

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

perorálním podání. Antihypertenzní účinek jednotlivé dávky obvykle přetrvává po dobu 24 hodin. Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobém podávání po dobu 2 let. Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

Hydrochlorothiazid

Při podání hydrochlorothiazidu nastupuje diuréza během 2 hodin a maximální účinek nastává zhruba po 4 hodinách, přičemž působení přetrvává po dobu zhruba 6 až 12 hodin.

Nástup antihypertenzního účinku nastává po 3 až 4 dnech a tento účinek může trvat až 1 týden po přerušení léčby.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Souběžné podávání ramiprilu a hydrochlorothiazidu

V klinických studiích vedla tato kombinace k většímu snížení krevního tlaku než v případech, kdy byla podávána pouze jedna z těchto léčivých látek. Souběžné užívání ramiprilu a hydrochlorothiazidu má reverzní účinek při ztrátách draslíku, který je spojený s diuretiky, a to pravděpodobně proto, že je zablokován systém renin-angiotensin-aldosteron. Kombinace ACE inhibitoru s thiazidovým diuretikem vytváří synergický efekt a taktéž snižuje riziko hypokalémie, které způsobuje samostatně podávané diuretikum.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

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

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden

s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a biotransformace

Ramipril

Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy moče je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

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

Distribuce

Zhruba 73 % ramiprilu a 56 % ramiprilátu je v krevním séru vázáno na proteiny.

Biotransformace

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

Eliminace

Metabolity se vylučují především ledvinami. Plazmatické koncentrace ramiprilátu klesají v několika fázích. Pro svou silnou saturevatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po opakovaných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13 až 17 hodin po dávkách 5 až 10 mg a delší po nižších dávkách 1,25 až 2,5 mg. Tento rozdíl se vztahuje k saturevatelné kapacitě enzymu při vazbě ramiprilátu. Jednorázová perorální dávka ramiprilu vedla k nedetekovatelné hladině ramiprilu a jeho metabolitů v mateřském mléce. Avšak účinek opakovaných dávek není známý.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

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

Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

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

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání se zhruba 70 % hydrochlorothiazidu absorbuje z gastrointestinálního traktu. Maximálních koncentrací hydrochlorothiazidu v krevní plazmě se dosahuje během 1,5 až 5 hodin.

Distribuce

40 % hydrochlorothiazidu se váže na bílkoviny krevní plazmy.

Biotransformace

Hydrochlorothiazid je v zanedbatelné míře metabolizován v játrech.

Eliminace

Hydrochlorothiazid se vylučuje téměř úplně (> 95 %) v nezměněné formě ledvinami; 50 až 70 % jednorázové perorální dávky se eliminuje během 24 hodin. Poločas eliminace je 5 až 6 hodin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

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

Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

U pacientů s jaterní cirhózou se farmakokinetika hydrochlorothiazidu významně nemění. Farmakokinetika hydrochlorothiazidu nebyla studována u pacientů se srdečním selháním.

Ramipril a hydrochlorothiazid

Souběžné podání ramiprilu a hydrochlorothiazidu neovlivňuje jejich biologickou dostupnost. Kombinovaná tableta může být považována za bioekvivalentní lékům obsahujícím každou složku samostatně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ramipril + hydrochlorothiazid

Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu nevykazovala při podávání potkanům a myším žádnou akutní toxickou aktivitu až do dávky 10 000 mg/kg. Studie podávání opakovaných dávek provedené na potkanech a opicích vykazovaly pouze poruchy elektrolytové rovnováhy.

S kombinací léčivých látek nebyly provedeny žádné studie zaměřené na mutagenitu a kancerogenitu. Reprodukční studie na potkanech a králících prokázaly o něco vyšší toxicitu kombinace léčivých látek, než je toxicita obou látek jednotlivě. Studie však neodhalily žádný teratogenní účinek použité kombinace léčivých látek.

Ramipril

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

Dlouhodobé studie na potkanech a myších neprokázaly žádný tumorigenní účinek.

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid nebyl genotoxický *in vitro* v Amesově testu mutagenity s využitím kmenů *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 a TA 1538 a v testu chromozomových aberací na buňkách ovarí křečička čínského (CHO) nebo *in vivo* v testech používajících chromozomy myších zárodečných buněk, chromozomy kostní dřeně křečička čínského a recesivně letální gen *Drosophila* vázaný na pohlaví. Pozitivní výsledky testu byly získány pouze v *in vitro* testech výměny sesterských chromatid na buňkách ovarí křečička čínského (klastogenita) a na myších lymfomových buňkách (mutagenita), s použitím koncentrací hydrochlorothiazidu od 43 do 1 300 µg/ml a v nondisjunkčním testu *Aspergillus nidulans* při nespécifikované koncentraci.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Předbobtnalý škrob
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 84, 98 a 100 tablet v krabičce.
Polypropylenová nádobka (typu securitainer) s vysoušecím prostředkem a polyethylenovým uzávěrem:
10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Amprilan H 2,5 mg/12,5 mg: 58/374/05-C
Amprilan H 5 mg/25 mg: 58/375/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 10. 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 10. 2. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 5. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).