

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka 2,5 mg/12,5 mg tabletter
Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka 5 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka 2,5 mg/12,5 mg tabletter
Varje tablett innehåller 2,5 mg ramipril och 12,5 mg hydroklortiazid.

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka 5 mg/25 mg tabletter
Varje tablett innehåller 5 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

2,5 mg/12,5 mg tabletter: vita till benvita, runda tabletter, med fasade kanter och märkta med C på ena sidan. Tablett diameter: 5,5 mm.

5 mg/25 mg tabletter: vita till benvita, runda tabletter, med fasade kanter, skåra på ena sidan och märkta med S på den andra sidan av tabletten. Tablett diameter: 7,5 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni.

Denna fasta kombination kan användas då behandling med ramipril eller hydroklortiazid i monoterapi ej givit tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Dosen bör anpassas individuellt i överensstämmelse med patientprofilen (se avsnitt 4.4) och blodtryckskontrollen. Administrering av fasta kombinationer av ramipril och hydroklortiazid rekommenderas vanligtvis efter dositering med ett av de individuella läkemedlen.

Behandlingen med Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka bör inledas med lägsta möjliga dosering. Om nödvändigt kan doseringen ökas successivt för att nå målblodtrycket; maximalt tillåtna doser är 10 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid dagligen.

Särskilda patientgrupper

Diuretikabehandlade patienter

Försiktighet rekommenderas i början av behandlingen hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika, eftersom hypotension kan förekomma. Det ska övervägas att minska diuretikadosen eller att sätta ut diuretikumet innan behandling med Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka tabletter påbörjas.

Om utsättning av diuretikumet inte är möjlig så rekommenderas det att behandlingen inleds med lägsta möjliga dos av ramipril (1,25 mg dagligen) i en valfri kombination. Rekommendationen är att ett byte därefter sker till en maximal initial dos på 2,5 mg/12,5 mg hydroklortiazid.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion på grund av hydroklortiazid-innehållet (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Dosen av Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka kan behöva reduceras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med kreatininclearance-nivåer mellan 30 och 60 ml/min ska endast behandlas med den lägsta fasta doskombinationen av ramipril och hydroklortiazid efter administrering av ramipril ensamt. Maximalt tillåtna doser är 5 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid dagligen.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning får behandling med

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka endast inledas under noggrann medicinsk övervakning och maximala dagliga doser är 2,5 mg ramipril och 12,5 mg hydroklortiazid.

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Initiala doser ska vara lägre och efterföljande dositering görs mer gradvis på grund av en större risk för biverkningar särskilt hos mycket gamla och sköra patienter.

Pediatrisk population

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Oral användning

Det rekommenderas att Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka tas en gång per dag, vid samma tidpunkt, vanligtvis på morgonen.

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka kan tas före, till eller efter måltider eftersom födointag inte påverkar biotillgängligheten (se avsnitt 5.2).

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka skall sväljas med vätska. Tabletterna får ej tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot någon annan ACE-hämmare (Angiotensin- Converting Enzyme), hydroklortiazid, andra tiaziddiuretika, sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare angioödem (ärfslig, idiopatisk eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller AIIRA).
- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid endast en kvarvarande njure.
- 2:a och 3:e trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Kraftigt nedsatt njurfunktion med ett kreatininclearance under 30 ml/min hos patienter utan dialys.
- Kliniskt relevanta störningar i elektrolytbalansen vilka kan försämrats efter behandling med Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka (se avsnitt 4.4).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion, hepatisk encefalopati.
- Samtidig användning av Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka får inte initieras förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda patientgrupper

Graviditet: ACE-hämmare såsom ramipril eller Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare/AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

- *Patienter med särskild risk för hypotension*

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system löper risk för ett akut, uttalat blodtrycksfall och försämring av njurfunktionen på grund av ACE-hämning, speciellt när en ACE-hämmare eller samtidigt givet diuretikum ges för första gången eller vid första dosökning. Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-system kan förväntas och medicinsk övervakning inkluderande monitorering av blodtryck är nödvändigt, t.ex. hos:

- patienter med grav hypertension
- patienter med dekompenenserad kronisk hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödes hinder till vänsterkammaren (t.ex. aorta- eller mitralisklaffstenos)
- patienter med unilateral njurartärstenos vid en andra fungerande njure
- patienter med vätske- eller saltbrist eller där sådan riskerar att utvecklas (inkluderande patienter som behandlas med diuretika)
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som genomgår större operation eller under anestesi med medel som ger hypotension

Generellt rekommenderas att dehydrering, hypervolemi eller saltbrist korrigeras innan behandlingen inleds (hos patienter med hjärtsvikt måste en sådan korrigering dock noggrant vägas mot risken för volymöverbelastning).

Kirurgi

Det rekommenderas att behandling med ACE-hämmare såsom ramipril upphör en dag innan planerad kirurgi, om möjligt.

Patienter med risk för kardiell eller cerebral ischemi i händelse av akut hypotension

I den initiala fasen av behandlingen krävs noggrann medicinsk övervakning.

- *Primär hyperaldosteronism*

Kombinationen ramipril+hydroklortiazid är inte ett behandlingsalternativ för primär hyperaldosteronism. Om ramipril+hydroklortiazid används hos en patient med primär hyperaldosteronism ska plasmakalium monitoreras noggrant.

- *Äldre patienter*

Se avsnitt 4.2.

- *Patienter med leversjukdom*

Elektrolytstörningar på grund av diuretikabehandling inklusive hydroklortiazid kan orsaka hepatisk encefalopati hos patienter med leversjukdom.

Monitorering av njurfunktion

Njurfunktion ska utredas innan och under behandling och dosen bör justeras utefter njurfunktion, särskilt under de första behandlingsveckorna. Särskilt noggrann monitorering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för försämring av njurfunktion, speciellt

hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller efter en njurtransplantation eller med en renovaskulär sjukdom inklusive patienter med hemodynamiskt relevant unilateral njurartärstenos.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med njursjukdom kan tiazider utlösa uremi. Kumulativa effekter av den aktiva substansen kan utvecklas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om en progressiv försämring av njurfunktionen sker, kännetecknat av stigande icke-protein-kväve, är en noggrann omvärdering av behandlingen nödvändig. Avslutande av diuretikabehandlingen bör övervägas (se avsnitt 4.3).

Elektrolyt-rubbningar

Som för alla patienter som diuretikabehandlas ska serumelektrolyter bestämmas periodiskt med lämpliga intervaller. Tiazider inklusive hydroklortiazid kan orsaka vätske- eller elektrolytobalans (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Även om hypokalemi kan utvecklas vid användande av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med ramipril minska diuretika-inducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, hos patienter med forcerad diures, hos patienter som får otillräckligt med elektrolyter samt hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5). Den första mätningen av plasmakalium bör göras under den första behandlingsveckan. Vid låga kaliumnivåer ska dessa korrigeras. Hyponatremi genom utspädning kan förekomma. Minskning av natriumnivåer kan initialt vara asymtomatiska och regelbundna provtagningar är essentiellt. Provtagningar bör tas oftare hos äldre patienter och patienter med cirros. Tiazider har visats öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare inklusive Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka. De som riskerar att utveckla hyperkalemi är patienter med nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år), okontrollerad diabetes mellitus, eller patienter som använder kaliumsalter, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium, samt patienter som tar andra aktiva substanser associerade med ökat serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare) eller tillstånd såsom dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabol acidosis. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Elektrolytmonitorering: Hyponatremi

Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH) och efterföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Det rekommenderas att serumnatriumnivåerna kontrolleras regelbundet hos äldre och patienter med de tillstånd som anges ovan.

Hepatisk encefalopati

Elektrolytrubbningar orsakade av diuretikabehandling inklusive hydroklortiazid kan orsaka hepatisk encefalopati hos patienter med leversjukdom. Behandling bör omedelbart upphöra om hepatisk encefalopati inträffar.

Hyperkalcemi

Hydroklortiazid stimulerar renal kalciumreabsorption och kan orsaka hyperkalcemi. Det kan påverka tester av paratyroideafunktionen.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som har behandlats med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av ramipril/hydroklortiazid. Behandling med ramipril/hydroklortiazid får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Om angioödem inträffar ska behandlingen med Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka avbrytas.

Akut behandling ska påbörjas omedelbart. Patienten bör läggas in på sjukhus för observation under minst 12 – 24 timmar till dess att symtomen helt har försvunnit.

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar). Symtomen av det intestinala angioödemet upphörde efter utsättande av ACE-inhibitorn.

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering

Sannolikheten för och svårighetsgraden av anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner på insektsgift och andra allergener ökar vid samtidig behandling med ACE-hämmare. Ett tillfälligt utsättande av Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka innan hyposensibilisering bör övervägas.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos har setts i sällsynta fall, även benmärgsdepression har rapporterats. Kontroll av leukocytstatus rekommenderas för att upptäcka möjlig leukopeni. Mer täta kontroller rekommenderas i den initiala fasen av behandlingen samt hos patienter med försämrad njurfunktion, patienter med samtidig bindvävssjukdom (t.ex. SLE eller skleroderma) eller patienter som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbildningen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi och trångvinkelglaukom

Sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar snabbt försämrad synskärpa eller ögonsmärta som vanligen inträffar inom timmar till veckor efter medicineringsinlett. Obehandlat trångvinkelglaukom kan leda till permanent förlust av synen. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling behöver övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom är tidigare allergi mot sulfonamider eller penicillin.

Etniska skillnader

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre grad hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Liksom andra ACE-hämmare kan ramipril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens hypertension med låga reninnivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

Idrottare

Hydroklortiazid kan ge ett positivt analytiskt utfall i dopingtest.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Hos diabetespatienter kan dosjustering av insulin eller perorala antidiabetika behövas. Latent diabetes mellitus kan bli etablerad under tiazidbehandling. Ökning av kolesterol- och triglyceridnivåer har associerats med tiaziddiuretikabehandling.

Hyperurikemi kan förekomma eller akut gikt kan utlösas hos vissa patienter som får tiazidbehandling.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen torr, ihållande och försvinner efter avslutande av behandling. Hosta som uppkommit på grund av användning av ACE-hämmare skall tas i beaktande som en differentialdiagnos vid hosta.

Övrigt

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter med eller utan allergi eller bronkialastma i anamnesen. Risken för ett skov eller aktivering av SLE har rapporterats.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådats att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kontraindicerade kombinationer

Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor såsom högpermeabla dialysmembran eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t.ex. polyakrylnitril) och LDL-afäres med dextransulfat pga. ökad risk för allvarliga anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling är nödvändig, bör möjligheten till annan typ av dialysmembran eller annan klass av antihypertensiv behandling tas i beaktande.

Läkemedel innehållande aliskiren: Samtidig användning av ramipril och läkemedel innehållande aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller måttligt nedsatt njurfunktion och rekommenderas inte till andra patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Försiktighet vid intag

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium: Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med ramipril/hydroklortiazid. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iakttas när ramipril/hydroklortiazid ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av ramipril/hydroklortiazid med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Trimetoprim och fasta doskombinationer av trimetoprim och sulfametoxazol: En ökad incidens av hyperkalemi har observerats hos patienter som tar ACE-hämmare och trimetoprim samt i fast doskombination med sulfametoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) (se avsnitt 4.4).

Antihypertensiva läkemedel (t.ex. diuretika) och andra substanser med blodtryckssänkande potential (t.ex. nitrater, tricykliska antidepressiva, anestetika, akut alkoholintag, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Förstärkning av risk för hypotension kan förväntas (se avsnitt 4.2 avseende diuretika).

Sympatomimetiska vasopressorer och andra substanser (epinefrin) som kan reducera den antihypertensiva effekten av ramipril: Blodtryckskontroll rekommenderas. Dessutom kan effekten av sympatomimetiska vasopressorer försvagas av hydroklortiazid.

Allopurinol, immunsuppressiva läkemedel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan ändra antalet blodceller: Ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Litiumsalter: ACE-hämmare kan minska utsöndringen av litium, vilket kan leda till litiumtoxicitet. Litiumnivåer måste kontrolleras. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan ökade risken för litiumtoxicitet som ACE-hämmare medför. Kombinationen av ramipril och hydroklortiazid med litium rekommenderas därför inte.

Antidiabetesmedel inklusive insulin: Hypoglykemiska reaktioner kan inträffa. Hydroklortiazid kan försvaga effekten av antidiabetika. Särskilt noggrann blodglukoskontroll rekommenderas därför i den initiala fasen av samtidig administrering.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och acetylsalicylsyra: En minskad antihypertensiv effekt av Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka kan förväntas. Samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID kan även leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och ökning av kalemi.

Orala antikoagulantia: Antikoagulantiaeffekten kan minska på grund av samtidig behandling med hydroklortiazid.

Kortikosteroider, ACTH, amfotericin B, karbenoxolon, stora mängder lakrits, laxativa (vid långvarig användning), samt andra kaliuretiska eller plasmakalium-minskande substanser: ökad risk för hypokalemi.

Digitalisberedningar, aktiva substanser som förlänger QT-intervallet samt antiarytmika: Deras proarytmiska toxicitet kan öka eller deras antiarytmiska effekt kan minska vid elektrolytstörningar (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi).

Metyldopa: Möjlig haemolys.

Kolestyramin eller andra enteriskt administrerade jonbytare: minskad absorption av hydroklortiazid. Sulfonamiddiuretika ska tas minst 1 timme före eller 4-6 timmar efter dessa läkemedel.

Muskelrelaxantia av curare-typ: möjlig intensifiering och förlängning av den muskelrelaxerande effekten.

Kalciumsalter och läkemedel som ökar plasmakalcium: Ökning av serumkalciumkoncentration kan förväntas vid samtidig behandling med hydroklortiazid, därför krävs noggrann monitorering av serumkalcium.

Karbamazepin: risk för hyponatremi på grund av additiva effekter med hydroklortiazid.

Kontrastmedia innehållande jod: i händelse av dehydrering inducerad av diuretika inklusive hydroklortiazid föreligger en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid användning av höga doser kontrastmedia innehållande jod.

Penicillin: hydroklortiazid utsöndras i distala tubuli och minskar utsöndringen av penicillin.

Kinin: hydroklortiazid minskar utsöndringen av kinin.

Ciklosporin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4) och är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet ändras till alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare/Angiotensin II Receptor Antagonist (AIIRA) under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Nyfödda vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni, oliguri och hyperkalemi (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad, framför allt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Hydroklortiazid kan vid lång användning under andra och tredje trimestern av graviditeten orsaka feto-placentär ischemi och risk för tillväxthämning. Sällsynta fall har även rapporterats av hypoglykemi och trombocytopeni hos nyfödda vid användning nära slutet av graviditeten. Hydroklortiazid kan reducera plasmavolymen såväl som det uteroplacentära blodflödet. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom vid sällsynta situationer då ingen annan alternativ behandling kan användas.

Amning

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka är kontraindicerat vid amning.

Ramipril och hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölken i sådan mängd att påverkan på det ammade barnet är sannolik vid administrering av terapeutiska doser av ramipril och hydroklortiazid till ammande kvinnor. Det finns otillräcklig information tillgänglig avseende användning av ramipril under amning och alternativ behandling med bättre säkerhetsprofil under amning är att föredra, särskilt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human bröstmjolk. Användning av tiazider hos mödrar som ammar har associerats med en minskning eller till och med hämning av amning. Överkänslighet mot sulfonamideriverade aktiva substanser, hypokalemi och kärnikterus kan uppstå. På grund av risken för allvarliga reaktioner hos ammande barn från båda aktiva substanser, ska ett beslut tas huruvida amning eller behandling ska avbrytas, med hänsyn taget till behandlingens vikt för modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vissa biverkningar (t.ex. tecken på blodtrycksfall såsom yrsel) kan försämra koncentrations- och reaktionsförmågan och utgör därmed en risk i situationer där dessa förmågor är särskilt viktiga (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner).

Detta kan inträffa särskilt i början av behandlingen, eller när byte sker från andra beredningar. Efter den första dosen eller påföljande dosökning är det inte tillrådligt att köra bil eller hantera maskiner på flera timmar.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsprofilen för ramipril+hydroklortiazid inkluderar biverkningar relaterade till hypotension och/eller vätskebrist på grund av ökad diures. Den aktiva substansen ramipril kan inducera ihållande torrhosta, medan den aktiva substansen hydroklortiazid kan leda till försämring av glukos-, lipid-, och urinsyrametabolismen. De två aktiva substanserna har motsatt effekt på plasmakalium. Allvarliga biverkningar inkluderar angioödem eller anafylaktisk reaktion, nedsatt njur- eller leverfunktion, pankreatit, svåra hudreaktioner och neutropeni/agranulocytos.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande system:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</i>					Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) ¹
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		Minskat antal vita blodkroppar, minskat antal röda blodkroppar, minskat hemoglobin, hemolytisk anemi, minskat antal blodplättar			Benmärgsdepression, neutropeni inklusive agranulocytos, pancytopeni, eosinofili, hemokoncentration i samband med vätskebrist
<i>Immunsystemet</i>					Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner på antingen ramipril eller anafylaktisk reaktion på hydroklortiazid, ökning i antinukleära antikroppar
<i>Endokrina systemet</i>					Syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Okontrollerad diabetes mellitus, minskad glukostolerans, ökad blodglukos, ökad urinsyra i blodet, försämring av gikt, ökat kolesterol och/eller triglycerider på grund av hydroklortiazid. Ökat kalium i blodet på grund av ramipril	Anorexi, minskad aptit, minskat kalium i blodet, törst på grund av hydroklortiazid			Minskat natrium i blodet glykosuri, metabol alkalos, hypokloremi, hypomagnesemi, hyperkalcemi, dehydrering på grund av hydroklortiazid

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Psyksiska störningar</i>		Dämpad sinnestämning, apati, oro, nervositet, rastlöshet, sömnstörningar inklusive somnolens	Konfusion		Uppmärksamhetsstörning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, yrsel	Svindel, parestesi, tremor, balansstörning, brännande känsla, dysgeusi, ageusi			Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av psykomotorisk förmåga, parosmi
<i>Ögon</i>		Visuella störningar inklusive dimsyn, konjunktivit			Xantopsi, minskat tårflöde pga. hydroklortiazid, akut trångvinkelglaukom på grund av hydroklortiazid, choroidal effusion pga. hydroklortiazid
<i>Öron och balansorgan</i>		Tinnitus			Försämrade hörsel
<i>Hjärtat</i>		Myokardisk ischemi inklusive angina pectoris, takykardi, arytmier, palpitationer, perifert ödem			Hjärtinfarkt
<i>Blodkärl</i>	Hypotension, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope	Rodnad	Vaskulär stenosis, hypoperfusion, vaskulit		Trombos relaterat till svår vätskebrist, Raynaud's fenomen
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Rethosta, bronkit	Sinusit, dyspné, täppt näsa		Akut andnödssyndrom (ARDS) pga. hydroklortiazid (se avsnitt 4.4)	Bronkospasm inklusive försämrade astma, allergisk alveolit, icke kardiogen pulmonärt ödem beroende på hydroklortiazid
<i>Magtarmkanalen</i>		Gastrointestinal inflammation,		Kräkningar, aftös	Pankreatit (mycket sällsynta)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		matsmältningsbesvär, bukobehag, dyspepsi, gastrit, illamående, förstoppning, gingivit pga. hydroklortiazid		stomatit, glossit, diarré, övre magsmärt, muntorrhet	fall av dödlig utgång har rapporterats med ACE-hämmare), ökade pankreas-enzym, angioödem i tunntarmen, sialoadenit pga. hydroklortiazid
<i>Lever och gallvägar</i>		Kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt), ökning av leverenzym och/eller konjugerat bilirubin, kolecystit med gallsten pga. hydroklortiazid	Kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada		Akut leversvikt
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Angioödem; i mycket sällsynta fall kan obstruktion i luftvägarna pga. angioödem få en dödlig utgång, psoriasisform dermatit, hyperhidros, utslag, särskilt makulopapulära, pruritus, alopeci			Toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, exfoliativ dermatit, ljuskänslighetsreaktion, onkolys, pemfigoida eller lichenoida exantem och exantem, urtikaria. SLE pga hydroklortiazid.
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>		Myalgi			Artralgi, muskelspasmer. Muskulär svaghet, muskuloskeletal stelhet, tetanus pga. hydroklortiazid
<i>Njurar och urinvägar</i>		Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad			Interstitiell nefrit pga. hydroklortiazid

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		urinproduktion, förvärring av tidigare proteinuri, ökning av blodurea och blodkreatinin			
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Övergående erektil impotens, minskad libido			Gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Trötthet, orkeslöshet	Bröstsmärta, pyrexia			

¹ Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom associerade med överdosering av ACE-hämmare kan innefatta kraftig perifer vasodilatation (med uttalad hypotension, chock), bradykardi, störningar i elektrolytbalansen, njursvikt, hjärtarytmi, medvetandenedsättning inklusive koma, cerebrala konvulsioner, pares samt paralytisk ileus. Hos predisponerade patienter (t.ex. prostatahyperplasi) kan hydroklortiazid inducera akut urinretention.

Hantering

Patienten bör monitoreras noggrant och behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar primär avgiftning (magsköljning, administrering av adsorberande medel) och åtgärder för att återställa hemodynamisk stabilitet, inkluderande administrering av alpha1-adrenerga agonister eller angiotensin-II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, extraheras mycket lite från blodet via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, ACE-hämmare och diuretika, ATC kod: C09BA05

Verkningsmekanism

Ramipril

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonym: angiotensin-converting enzyme; kininas II).

I plasma och vävnad katalyserar det här enzymet omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktor-substansen angiotensin II, liksom det katalyserar nedbrytningen av den aktiva vasodilatatorn bradykinin. Minskad angiotensin II- bildning och hämning av bradykinin-nedbrytning leder till vasodilatering.

Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en minskning av aldosteron-sekretion. Det genomsnittliga svaret på monoterapi med ACE-hämmare var lägre hos svarta (afrokaribiska) hypertensiva patienter (vanligtvis en hypertensiv population med lågt renin) än hos icke svarta patienter.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika är inte fullständigt känd. Det hämmar reabsorptionen av natrium och klorid i distala tubuli. Den ökade utsöndringen av dessa joner åtföljs av en ökning av urinmängd (på grund av osmotisk bindning av vatten). Kalium- och magnesiumutsöndringen är ökad, urinsyrautsöndringen är minskad. Möjliga mekanismer för den antihypertensiva effekten av hydroklortiazid kan vara: den modifierade natriumbalansen, minskningen av extracellulärt vatten och plasmavolym, en förändring av vaskulärt motstånd i njurarna liksom en minskad känslighet för noradrenalin och angiotensin-II.

Farmakodynamiska effekter

Ramipril

Administrering av ramipril minskar det perifera kärlmotståndet. Generellt är det inte några större förändringar av det renala plasmaflödet eller glomerulär filtrationshastighet. Administrering av ramipril till hypertoner medför en blodtryckssänkning i liggande och stående ställning utan en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen. Hos de flesta patienter ses den blodtryckssänkandeeffekten av en engångsdos inom 1-2 timmar efter oral administrering. Maximal effekt av en engångsdos erhålls vanligtvis efter 3-6 timmar efter oral administrering. Durationen av den antihypertensiva effekten av en engångsdos är vanligtvis 24 timmar.

Den maximala antihypertensiva effekten av ramipril vid fortsatt behandling visar sig oftast efter 3 till 4 veckor. Det har visats att den antihypertensiva effekten bibehålls under långtidsterapi som varar i 2 år.

Abrupt utsättande av ramipril orsakar inte en snabb och häftig ökning av blodtrycket.

Hydroklortiazid

Med hydroklortiazid börjar diuresen inom 2 timmar och maximal effekt uppnås efter ca 4 timmar, medan effekten består i ca 6-12 timmar.

Den antihypertensiva effekten sätter in efter 3-4 dagar och kan vara upp till en vecka efter att behandlingen avbrutits.

Den blodtryckssänkande effekten åtföljs av en mindre ökning av filtrationsfraktion, renalt vaskulärt motstånd samt plasma-renin-aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Samtidig administrering av ramipril-hydroklortiazid

I kliniska studier ledde kombinationen till större reduktioner i blodtryck än när någon av produkterna administrerades ensamt. Samtidig administrering av ramipril och hydroklortiazid tenderar att motverka kaliumförlusten som vanligtvis associeras med dessa diuretika, troligtvis genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Kombination av en ACE-hämmare med ett tiaziddiuretikum ger en synergistisk effekt och minskar också risken för hypokalemi som diuretika ensamt framkallar.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA

NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik och metabolism

Ramipril

Absorption

Ramipril absorberas snabbt från magtarmkanalen efter oral administrering; maximala plasmakoncentrationer av ramipril nås inom en timme. Baserat på urinmätning är absorptionen minst 56 % och påverkas inte signifikant av föda i mag-tarmkanalen. Biotillgängligheten av den aktiva metaboliten ramiprilat efter oral administrering av 2,5 mg respektive 5 mg ramipril är 45 %. Maximala plasmakoncentrationer av ramiprilat, ramiprils enda aktiva metabolit, nås efter 2-4 timmar efter intag av ramipril. Vid dosering en gång dagligen med vanliga doser av ramipril nås steady state-koncentrationer av ramiprilat i plasma ungefär på den fjärde behandlingsdagen.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för ramipril är ungefär 73 % och för ramiprilat ungefär 56 %.

Metabolism

Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat, och till diketopiperazin-ester, diketopiperazin-syra, samt glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

Elimination

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna. Plasmakoncentrationer av ramiprilat minskar polyfasiskt. På grund av dess potenta, mättnadsbara bindning till ACE och långsamma dissociation från enzymet, uppvisar ramiprilat en förlängd terminal eliminationsfas vid väldigt låga plasmakoncentrationer. Efter multipla doser ramipril administrerade en gång dagligen var den effektiva halveringstiden för ramiprilat-koncentrationer 13-17 timmar för doserna på 5-10 mg och längre för de lägre doserna på 1,25-2,5-mg. Den här skillnaden beror på enzymets mättningsbara kapacitet att binda ramiprilat. En oral 10 ml engångsdos av ramipril gav en odetekterbar nivå i bröstmjölk. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt ramiprilat-clearance är proportionellt relaterat till kreatinin-clearance. Detta ger en ökning av plasmakoncentrationen av ramiprilat, vilken minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metaboliseringen av ramipril till ramiprilat förlängsammad, på grund av minskad aktivitet hos lever-esteraser, och plasmanivåerna av ramipril hos dessa patienter var ökade. Maximala koncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter skiljer sig dock inte från de som ses hos patienter med normal leverfunktion.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter oral administrering absorberas ca 70 % av hydroklortiazid från magtarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer av hydroklortiazid nås inom 1,5 till 5 timmar.

Distribution

Hydroklortiazids plasmaproteinbindning är 40 %.

Metabolism

Hydroklortiazid genomgår försumbar hepatisk metabolism.

Elimination

Hydroklortiazid elimineras nästan fullständigt (> 95 %) i oförändrad form genom njurarna; 50 till 70 % av en oral engångsdos elimineras inom 24 timmar. Eliminationshalveringstiden är 5 till 6 timmar.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av hydroklortiazid är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt hydroklortiazid-clearance är proportionellt relaterat till kreatinin-clearance. Detta leder till förhöjda plasmakoncentrationer av hydroklortiazid, vilka minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med levercirros är inte farmakokinetiken av hydroklortiazid signifikant förändrad. Hydroklortiazids farmakokinetik har inte studerats hos patienter med hjärtsvikt.

Ramipril och hydroklortiazid

Samtidig administrering av ramipril och hydroklortiazid påverkar inte deras biotillgänglighet. Kombinationsprodukten kan anses bioekvivalent med produkter som innehåller de individuella komponenterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ramipril+hydroklortiazid

Hos råttor och möss har kombinationen av ramipril och hydroklortiazid ingen akut toxisk aktivitet upp till 10 000 mg/kg. Studier med upprepad administrering till råttor och apor påvisade endast störningar i elektrolytbalansen.

Inga mutagenicitets- eller carcinogenicitetsstudier har utförts på kombinationen.

Reproduktionsstudier på råttor och kaniner visade att kombinationen är något mer toxisk än någon av de enskilda komponenterna men ingen av studierna påvisade teratogen effekt hos kombinationen.

Ramipril

Omfattande mutagenitetsstudier med flera olika testsystem tyder inte på att ramipril har några mutagena eller genotoxiska egenskaper.

Långtidsstudier på råttor och mus tyder inte på några onkogen effekt. Oxyfila celler och oxyfil cellulär hyperplasi i njurkanaler hos råttor anses vara svar på funktionella variationer och morfologiska förändringar, inte neoplastiskt eller preneoplastiskt svar.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid var inte genotoxiskt *in vitro* i Ames-test (mutagenitetstest) med *Salmonella typhimurium*-stammarna TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 och TA 1538 och i kromosomavvikelsestest på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) eller *in vivo* i test på kromosomer från germinalceller från mus, kromosomer från benmärg från kinesisk hamster och på könsbunden recessivt nedärvd letal gen från *Drosophila*. Positiva testresultat erhöles endast i *in vitro*-test avseende systerkromatidutbytet (klastogenicitet) i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) och i test på lymfoceller från mus (mutagenicitet) vid hydroklortiazidkoncentrationer från 43 till 1 300 µg/ml, och i icke-disjunktionstest på *Aspergillus nidulans* vid ospecificerad koncentration.

Tvååriga utfodringsstudier som utfördes på möss och råttor i Förenta staternas nationella toxikologiska program (US National Toxicology Program (NTP)) visade ingen evidens på karcinogen potential för hydroklortiazid hos honmöss (vid doser på upp till cirka 600 mg/kg/dag) eller hos han- och honråttor (vid doser på upp till cirka 100 mg/kg/dag). NTP hittade dock tvetydig evidens på hepatokarcinogenicitet hos hanmöss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumstearyl fumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 56, 98 och 100 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg/12,5 mg: 53067

5 mg/25 mg: 53068

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-05-26/2021-03-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-26