

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL 2,5 mg/12,5 mg, tablett  
Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL 5 mg/25 mg, tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL 2,5 mg/12,5 mg:*  
1 tablett innehåller 2,5 mg ramipril och 12,5 mg hydroklortiazid.

*Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL 5 mg/25 mg:*  
1 tablett innehåller 5 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

*Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL 2,5 mg/12,5 mg:*  
Vita, avlånga, plana tabletter med fasade kanter, märkta 'R 15' på ena sidan och med brytskåra på båda sidor. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

*Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL 5 mg/25 mg:*  
Vita, avlånga, plana tabletter med fasade kanter, märkta 'R 30' på ena sidan och med brytskåra på båda sidor. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 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 administreringssätt

##### Dosering

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

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

Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL skall sväljas med vätska. Tabletterna får ej tuggas eller krossas.

##### 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 dostitrering med ett av de individuella läkemedlen. Behandlingen med Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL 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*

Eftersom hypotension kan förekomma i början av behandlingen hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika, rekommenderas försiktighet. Det ska övervägas att minska diuretikadosen eller att sätta ut diuretikan innan behandling med Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL tabletter påbörjas.

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

Patienter med nedsatt njurfunktion kan behöva reducerade doser av Ramipril/hydroklortiazid HEXAL. Patienter med kreatininclearancenivåer 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.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning får behandling med Ramipril/hydroklortiazid HEXAL endast inledas under noggrann medicinsk övervakning och maximala dagliga doser är 2,5 mg ramipril och 12,5 mg hydroklortiazid. Ramipril/hydroklortiazid är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Äldre*

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

#### *Barn*

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

### Administreringssätt

Oral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot andra 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/hydroklortiazid HEXAL (se avsnitt 4.4).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Hepatisk encefalopati
- Samtidig användning av Ramipril/hydroklortiazid HEXAL och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Ramipril/hydroklortiazid HEXAL får inte påbörjas 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-receptorantagonister (AIIRA) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare/AIIRA 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/AIIRA 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-systemet 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 utflödeshinder 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, hypovolemi eller saltbrist korrigeras innan behandlingen inleds (hos patienter med hjärtsvikt måste en sådan korrigerings dock noggrant vägas mot risken för volymöverbelastning).

- *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*

Se avsnitt 4.2.

- *Nedsatt leverfunktion*

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

### Kirurgi

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

### 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 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 tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med ramipril minska diuretika-inducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, hos patienter med snabb 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.

### Monitorering av elektrolyter: hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Hyperkalemi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare inklusive Ramipril/hydroklortiazid HEXAL.

Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion, äldre över 70 år, okontrollerad diabetes mellitus och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium, samt tillstånd såsom dehydrering, akut hjärtinkompensation och 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).

#### Monitorering av elektrolyter: hyponatremi

Syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) och efterföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Det rekommenderas att serumnatriumnivåerna kontrolleras regelbundet hos äldre och andra patienter som riskerar att få hyponatremi.

#### 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.

#### Angioödem

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

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och neprilysin (NEP)-hämmare (såsom racekadotril), mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (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 NEP-hämmare (såsom 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/Hydroklortiazid HEXAL 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/Hydroklortiazid (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar). Symtomen på intestinalt ödem försvann efter utsättning av ACE-hämmare.

#### 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/Hydroklortiazid HEXAL 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 blodbilden (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar akut debut av nedsatt synskärpa eller okulär smärta och uppträder vanligtvis inom några timmar till veckor efter att läkemedlet har satts in. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till bestående synnedsättning. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket inte kan kontrolleras. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan omfatta anamnes på allergi mot sulfonamid eller penicillin.

#### 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 rådas 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).

#### 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.

#### 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.

#### 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 diabetesnephropati.

#### 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/hydroklortiazid HEXAL sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

#### Övrigt

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

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. 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

##### *Läkemedel som ökar risken för angioödem*

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

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-aferes 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.

#### Försiktighet vid samtidigt intag

*Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium (inklusive angiotensin-II-hämmare, takrolimus, ciklosporin, heparin):* Hyperkalemi kan uppträda, därför krävs noggrann kontroll av serumkalium.

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med ramipril. 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 iaktas när ramipril 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 med ovan nämnda

läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

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.

*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 hydroklortiazid försvaga effekten av vasopressorer.

*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/Hydroklortiazid HEXAL 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 plasmakaliumminskande 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 hemolys.

*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 curaretyp:* 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.

*Läkemedel som medför ökad risk för angioödem*:

Samtidig behandling med ACE-hämmare och NEP hämmare (såsom racekadotril), mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas när behandling initieras (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

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

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

Långvarig exponering av hydroklortiazid under den tredje trimestern av graviditet kan orsaka fetoplacental ischemi och risk för tillväxthämning. Dessutom har sällsynta fall av hypoglykemi och trombocytopeni rapporterats hos neonatala barn där exponering skett nära förlossningen. Hydroklortiazid kan minska plasmavolym liksom uteroplacentalt blodflöde.

### **Amning**

Ramipril/Hydroklortiazid HEXAL är kontraindicerat vid amning.

Ramipril och hydroklortiazid utsöndras i human bröstmjolk i sådan mängd att påverkan på det ammade barnet är sannolik vid administrering av terapeutiska doser av ramipril och hydroklortiazid till ammande kvinnor.

Tillräcklig information saknas angående användning av ramipril vid amning och alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid amning är att föredra, speciellt 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 laktation. Överkänslighet mot sulfonamidderiverade 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 nyttan av behandlingen för modern.

#### 4.7 Effekter 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

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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.

##### Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande system:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga: ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Mindre vanliga: ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ )

Sällsynta: ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ )

Mycket sällsynta: ( $< 1/10\,000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

|                                                                            | Vanliga | Mindre vanliga                                                                                  | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper) |         |                                                                                                 |                  | Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)* |
| Hjärtat                                                                    |         | Myokardisk ischemi inklusive angina pectoris, takykardi, arytmier, palpitationer, perifert ödem |                  | Hjärtinfarkt                                                    |

|                                          |                   |                                                                                                                                 |                                                                   |                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymf-systemet                 |                   | Minskat antal vita blodkroppar, minskat antal röda blodkroppar, minskat hemoglobin, hemolytisk anemi, minskat antal blodplättar |                                                                   | Benmärgs-depression, neutropeni inklusive agranulocytos, pancytopeni, eosinofili.<br><br>Hemo-koncentration i samband med vätskebrist |
| Centrala och perifera nerv-systemet      | Huvudvärk, yrsel  | Svindel, parestesi, tremor, balansstörning, brännande känsla, dysgeusi, ageusi                                                  |                                                                   | Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av psykomotorisk förmåga, parosmi           |
| Ögon                                     |                   | Visuella störningar inklusive dimsyn, konjunktivit                                                                              |                                                                   | Xantopsi, minskat tårflöde p.g.a. hydroklortiazid, choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglauk om p.g.a. hydroklortiazid    |
| Öron och balansorgan                     |                   | Tinnitus                                                                                                                        |                                                                   | Försämrad hörsel                                                                                                                      |
| Andnings-vägar, bröstorg och mediastinum | Rethosta, bronkit | Sinusit, dyspné, täppt näsa                                                                                                     | Akut andnödssyndrom (ARDS, se avsnitt 4.4) p.g.a. hydroklortiazid | Bronkospasm inklusive försämrad astma<br><br>Allergisk alveolit, icke kardiogent pulmonärt ödem p.g.a. hydroklortiazid                |

|                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Magtarm-<br>kanalen                               |  | Gastrointestinal<br>inflammation,<br>matsmältnings-<br>besvär,<br>bukobehag,<br>dyspepsi, gastrit,<br>illamående,<br>förstoppning<br><br>Gingivit p.g.a.<br>hydroklortiazid                                                        | Kräkningar, aftös<br>stomatit, glossit,<br>diarré, övre<br>magsmärtor,<br>muntorrhet | Pankreatit<br>(mycket sällsynta<br>fall av dödlig<br>utgång har<br>rapporterats med<br>ACE-hämmare),<br>ökade<br>pankreasenzymer<br>, angioödem i<br>tunntarmen,<br><br>Sialoadenit p.g.a.<br>hydroklortiazid                                                                                                        |
| Njurar och<br>urinvägar                           |  | Nedsatt<br>njurfunktion<br>inklusive akut<br>njursvikt, ökad<br>urinproduktion,<br>ökning av<br>blodurea och<br>blodkreatinin                                                                                                      |                                                                                      | Förvärring av<br>tidigare<br>proteinuri<br><br>Interstitiell nefrit<br>p.g.a.<br>hydroklortiazid                                                                                                                                                                                                                     |
| Hud och<br>subkutan<br>vävnad                     |  | Angioödem; i<br>mycket sällsynta<br>fall kan<br>obstruktion i<br>luftvägarna p.g.a.<br>angioödem få en<br>dödlig utgång,<br>psoriasisform<br>dermatit,<br>hyperhidros,<br>utslag, särskilt<br>makulopapulära,<br>pruritus, alopeci |                                                                                      | Toxisk epidermal<br>nekrolys,<br>Stevens-Johnsons<br>syndrom,<br>erythema<br>multiforme,<br>pemfigus,<br>förvärrad<br>psoriasis,<br>exfoliativ<br>dermatit,<br>ljuskänslighets-<br>reaktion, onkolys,<br>pemfigoida eller<br>lichenoida<br>exantem och<br>enantem,<br>urtikaria<br><br>SLE p.g.a.<br>hydroklortiazid |
| Muskulo-<br>skeletala-<br>systemet och<br>bindväv |  | Myalgi                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                      | Muskelspasmer,<br>artralgi<br><br>Muskulär<br>svaghet,<br>muskuloskeletal<br>stelhet, tetanus<br>p.g.a.<br>hydroklortiazid                                                                                                                                                                                           |

|                                                             |                                                                                                                                                                                  |                                                                                |                                 |                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metabolism och nutrition                                    | Okontrollerad diabetes mellitus, minskad glukostolerans, ökat blodglukos, ökat urinsyra i blodet, försämrad gikt, ökat kolesterol och/eller triglycerider p.g.a. hydroklortiazid | Anorexi, minskad aptit<br><br>Minskat blodkalium, törst p.g.a. hydroklortiazid | Ökat blodkalium p.g.a. ramipril | Minskat blodnatrium<br><br>Glykosuri, metabol alkalos, hypokloremi, hypomagnesemi, Hyperkalcemi, dehydrering p.g.a. hydroklortiazid                 |
| Blodkärll                                                   |                                                                                                                                                                                  | Hypotension, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope, blodvallningar              |                                 | Trombos relaterat till svår vätskebrist, vaskulär stenosis, hypoperfusion, Raynauds fenomen, vaskulit                                               |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället | Trötthet, orkeslöshet                                                                                                                                                            | Bröstsmärta, pyrexia                                                           |                                 |                                                                                                                                                     |
| Immunsystemet                                               |                                                                                                                                                                                  |                                                                                |                                 | Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner på antingen ramipril eller anafylaktisk reaktion på hydroklortiazid, ökning i antinukleära antikroppar |
| Endokrina systemet                                          |                                                                                                                                                                                  |                                                                                |                                 | Syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)                                                                                    |

|                                    |  |                                                                                                                                                                                              |  |                                                           |
|------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------|
| Lever och gallvägar                |  | Kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt), ökning av leverenzymerna och/eller konjugerat bilirubin<br><br>Kolecystit med gallsten p.g.a. hydroklortiazid |  | Akut leversvikt, kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel |  | Övergående erektil impotens                                                                                                                                                                  |  | Gynekomasti, minskat libido                               |
| Psykiska störningar                |  | Nedstämdhet, apati, oro, nervositet, sömnstörningar inklusive somnolens                                                                                                                      |  | Förvirring, rastlöshet, uppmärksamhetsstörning            |

\* 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdosering**

### 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.

### Behandling

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, ramipril och diuretika  
ATC-kod: C09BA05

#### Verkningsmekanism

##### Ramipril

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxypeptidas 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 aldosteronsekretion. 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 hypertoniker medför en blodtryckssänkning i liggande och stående ställning utan en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen. Hos de flesta patienter ses den blodtryckssänkande effekten 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 3-4 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-aldosteronsystemet (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 aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

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 magtarmkanalen. 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 diketopiperazinester, diketopiperazinsyra, 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 engångsdos ramipril gav en odetekterbar nivå ramipril och dess metabolit i bröstmjolk. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

### Andra särskilda populationer

#### *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.

#### *Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)*

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metaboliseringen av ramipril till ramiprilat förlångsammad, på grund av minskad aktivitet hos leveresteraser, 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.

#### Andra särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)*

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

##### *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**

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 då studier med de individuella komponenterna inte påvisat någon risk.

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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hypromellos  
Cellulosa, mikrokristallin  
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)  
Natriumvätekarbonat  
Natriumstearyl fumarat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (Al/Al) i en kartong eller tablettburk (HDPE). Burken tillsluts med ett skruvlock av polypropen försedd med torkmedel (kiseldioxidgel, vitt).

Förpackningsstorlekar:

HDPE burk: 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletter.

Blister: 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2,5 mg/12,5 mg: 21753

5 mg/ 25 mg: 21754

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2005-04-08

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-08-28

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-08-31