CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 2,5 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 5 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 10 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 10 mg + 5 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 10 mg + 10 mg + 25 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 2,5 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde:
Każda kapsułka, twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu, 5 mg amlodypiny (w postaci 6,934 mg amlodypiny bezylanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde:
Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg ramiprylu, 5 mg amlodypiny (w postaci 6,934 mg amlodypiny bezylanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 5 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg ramiprylu, 5 mg amlodypiny (w postaci 6,934 mg amlodypiny bezylanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 10 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg ramiprylu, 10 mg amlodypiny (w postaci 13,868 mg amlodypiny bezylanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 10 mg + 5 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 10 mg ramiprylu, 5 mg amlodypiny (w postaci 6,934 mg amlodypiny bezylanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 10 mg + 10 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka, twarda zawiera 10 mg ramiprylu, 10 mg amlodypiny (w postaci 13,868 mg amlodypiny bezylanu) i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 2,5 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde:
Nieprzezroczysta kapsułka z wieczkiem w kolorze jasnoróżowym i korpusem w kolorze kości słoniowej.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 5 mg + 12,5 mg, kapsułki, twarde
Nieprzezroczysta kapsułka z wieczkiem w kolorze różowym i korpusem w kolorze jasnoszarym.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 5 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Nieprzezroczysta kapsułka z wieczkiem w kolorze różowym i korpusem w kolorze kości słoniowej.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 5 mg + 10 mg + 25 mg, kapsułki, twarde
Nieprzezroczysta kapsułka z wieczkiem w kolorze bordowym i korpusem w kolorze szarym.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 10 mg + 5 mg + 25 mg, kapsułki, twarde:
Nieprzezroczysta kapsułka z wieczkiem w ciemnoróżowym i korpusem w kolorze żółtym.

Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, 10 mg + 10 mg + 25 mg, kapsułki, twarde:
Nieprzezroczysta kapsułka z wieczkiem w kolorze brązowym i korpusem w kolorze karmelowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jako leczenie zastępcze, u pacjentów, u których uzyskano właściwą kontrolę ciśnienia stosując każdą z substancji czynnych w takiej samej dawce, jak w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych tabletek (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawką dobową jest jedna kapsułka o danej mocy.
Kapsułki można przyjmować przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż pokarm nie zmienia biodostępności produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).
Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do leczenia początkowego.
U pacjentów, u których jednocześnie rozpoczyna się stosowanie ramiprylu, amlodypiny i leku moczopędnego, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętniczego.
Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy indywidualnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych, a następnie zmienić leczenie na produkt Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed o odpowiedniej mocy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne
Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących leki moczopędne ze względu na możliwość niedoboru płynów i (lub) sodu. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można stosować wyłącznie produkt leczniczy Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed o mocy 2,5 mg+5 mg+12,5 mg i tylko pod ścisłym nadzorem lekarza.
Produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed o pozostałych mocach nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, gdyż dawka zawartego w nim ramiprylu jest większa niż maksymalna dawka, dozwolona w tych zaburzeniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy osobno ustalać dawki ramiprylu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu (szczegółowe informacje znajdują się w ChPL, produktów jednoskładnikowych, zawierających te

substancje czynne). Dawkę dobową produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny:
- jeśli klirens kreatyniny jest ≥60 ml/min, maksymalna dawka dobowa to 10 mg + 10 mg + 25 mg;
- jeśli klirens kreatyniny wynosi od 30 do 60 ml/min, maksymalna dawka dobowa to 5 mg + 10 mg + 25 mg;
- u pacjentów z bezmoczem lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [GFR] <30 ml/min/1,73 m^2) stosowanie produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2);
- u pacjentów poddawanych hemodializoterapii: maksymalna dawka dobowa wynosi 5 mg + 10 mg + 25 mg; produkt leczniczy należy podać po kilku godzinach od zakończenia hemodializy.

Podczas stosowania produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. W razie pogorszenia się czynności nerek stosowanie produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed należy przerwać i podawać osobno jego substancje czynne w odpowiednio dostosowanych dawkach.

Osoby w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku zaleca się zachowanie ostrożności, w tym częstsze kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadku stosowania maksymalnej dawki 10 mg + 10 mg + 25 mg, ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych, szczególnie w grupie pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania
Kapsułki należy przyjmować doustnie, jeden raz na dobę, codziennie o tej samej porze, niezależnie od posiłków. Kapsułek nie żuć ani nie rozgryzać. Kapsułek nie należy popijać sokiem grejpfrutowym.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny, ramipryl, na inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), na hydrochlorotiazyd lub inne tiazydowe leki moczopędne, na pochodne sulfonamidowe, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, samoistny lub związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II [AIIRA]).
- Wstrząs (w tym wstrząs sercopochodny).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Niedociśnienie tętnicze lub stan niestabilny hemodynamicznie.
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
- Bezmocz.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znaczne zwężenie zastawki aorty).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m^2), patrz punkty 4.5 i 5.1.
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny u pacjentów z przełomem nadciśnieniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Kobiety w ciąży
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE (takimi jak ramipryl) lub antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) w okresie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorem ACE lub AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE lub AIIRA i rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6), jeśli jest to wskazane.

Pacjenci ze szczególnym ryzykiem niedociśnienia tętniczego
- Pacjenci ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje ryzyko nagłego znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny, zwłaszcza gdy inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany lek moczopędny podawany jest po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.
Należy spodziewać się znaczącej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i koniecznie zastosować nadzór medyczny z monitorowaniem ciśnienia tętniczego, np. u pacjentów:
- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- z hemodynamicznie istotnym zmniejszeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i z drugą czynną nerką
- z istniejącym lub możliwym niedoborem płynów lub sodu (w tym u pacjentów otrzymujących leki moczopędne)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub otrzymujących środki znieczulające, które powodują niedociśnienie tętnicze.

Ogólnie, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru sodu (jednak u pacjentów z niewydolnością serca wdrożenie takiego działania trzeba uważnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

- Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Dowiedziono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne podawanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i bardzo dokładną kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.
Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

- Pacjenci z ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w razie ostrego niedociśnienia tętniczego
Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

Pacjenci z niewydolnością serca
U pacjentów z niewydolnością serca należy zachować ostrożność. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo, z działem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA) zgłaszana częstość obrzęku płuc był większa w grupie otrzymującej amlodypinę niż w grupie placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. W związku z tym leczenie amlodypiną należy zaczynać od możliwie najmniejszej dawki i zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak i podczas zwiększania dawki.
Tiazydy, podobnie jak inne leki moczopędne, mogą powodować zaburzenia równowagi elektrolitowej, encefalopatię wątrobową lub zespół wątrobowo-nerkowy, gdy są stosowane w leczeniu wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby.
Należy zachować ostrożność stosując leki tiazydowe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyczyniać się do wystąpienia śpiączki wątrobowej. Maksymalna dawka dobowa ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie może być większa niż 2,5 mg.
Produktu leczniczego Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed o pozostałych mocach (poza 2,5 mg+5 mg+12,5 mg) nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ dawka zawartego w nim ramiprylu jest większa niż maksymalna dawka dobowa (2,5 mg) dopuszczalna do stosowania w zaburzeniach czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Przed rozpoczęciem i podczas stosowania produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed należy ocenić czynność nerek oraz dostosowywać dawkę, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie uważna kontrola jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Tiazydowe leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona (oceniana, na przykład poprzez obliczenie klirensu kreatyniny ze stężenia kreatyniny w surowicy). U osób w podeszłym wieku wartość klirensu kreatyniny należy skorygować odpowiednio do wieku pacjenta, masy ciała i płci, na przykład zgodnie z wzorem Cockrofta:
CrCl = (140 - wiek) x masa / 0,814 x stężenie kreatyniny w surowicy
gdzie:
• wiek podaje się w latach,
• masę ciała w kg,
• stężenie kreatyniny w surowicy w mikromolach/l.

Ten wzór dotyczy mężczyzn w podeszłym wieku i powinien być skorygowany dla kobiet przez pomnożenie wyniku przez 0,85.
Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, indukowana przez lek moczopędny na początku leczenia, prowadzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Może to spowodować wzrost stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. To przemijające zaburzenie czynności nerek może nasilić istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek.

Tiazydowe leki moczopędne mogą wywołać azotemię u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Jeśli produkt Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed stosowany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia elektrolitów (w tym potasu), kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Stosowanie produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub tętnicy jedynej czynnej nerki jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również jego stosowania u pacjentów z jedną czynną nerką i u pacjentów z hipokaliemią. Istnieje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepieniu nerki.

Pacjenci w podeszłym wieku
Patrz punkt 4.2.

Zabiegi chirurgiczne

Jeśli to możliwe, inhibitory konwertazy angiotensyny, takie jak ramipryl, należy odstawić na dzień przed operacją.

Obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez zaburzeń) może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, takie jak: inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny, ang. mammalian target of rapamycin) (np. temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus), wildagliptyna lub inhibitory neprylizyny (NEP) (takie jak racekadotryl). Jednoczesne stosowanie ramiprylu i skojarzenia sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).
W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed.
Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin. Pacjenta należy wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.
U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez takich objawów).

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania
Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny zwiększa się na skutek zahamowania aktywności ACE. Przed zabiegiem odczulania należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Brak równowagi elektrolitowej - potas
Stosowanie produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed można rozpocząć dopiero po wyrównaniu stężenia potasu i magnezu w surowicy.
Tiazydowe i pokrewne leki moczopędne mogą spowodować hipokaliemię lub nasilić istniejącą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami, które przebiegają ze znaczną utratą potasu (takimi jak choroba nerek z utratą sodu lub przednerkowe [kardiogenne] zaburzenia czynności nerek).
Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii (<3,5 mmol/l) u pacjentów z grup ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni i (lub) przyjmujący wiele leków, pacjenci z marskością wątroby, obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z niewydolnością wieńcową i z niewydolnością serca. W takim przypadku hipokaliemia zwiększa toksyczne działanie glikozydów naparstnicy na serce i ryzyko zaburzeń rytmu serca. Ryzyko występuje również u pacjentów z wrodzonym lub spowodowanym przez leki wydłużonym odstępem QT w EKG. Hipokaliemia (a także bradykardia) jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*, które mogą zagrażać życiu, zwłaszcza w przypadku bradykardii.
U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby w wieku >70 lat, pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, osoby z ostrą niewydolnością serca, osoby z kwasicą metaboliczną (patrz punkt 4.5).
Przed rozpoczęciem stosowania Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed zaleca się wyrównanie stężenia potasu i towarzyszącej hipomagnezemii dowolnego stopnia.
Pierwszą kontrolę stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia, a następnie zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. U wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy kontrolować równowagę elektrolitową, zwłaszcza stężenie potasu. W przypadku długotrwałego leczenia stężenie potasu w surowicy należy kontrolować na początku terapii. Na podstawie czynników ryzyka można rozważyć kontrolę do 3-4 tygodni, a następnie regularne kontrole, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka.

Brak równowagi elektrolitowej - sód

Należy kontrolować stężenie sodu przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu.
Tiazydowe leki moczopędne mogą wywołać lub nasilić istniejącą hiponatremię. U osób ze znacznym zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy i (lub) znacznym zmniejszeniem objętości krwi krążącej (co obserwuje się u pacjentów otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), po rozpoczęciu stosowania hydrochlorotiazydu rzadko mogą wystąpić objawy niedociśnienia tętniczego.
Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu może początkowo przebiegać bezobjawowo, dlatego zasadniczą rolę odgrywają regularne kontrole, które powinny być częstsze u pacjentów z grup ryzyka, np. osób w podeszłym wieku, niedożywionych, u pacjentów z wodobrzuszem w wyniku marskości wątroby oraz u pacjentów z obrzękiem w wyniku zespołu nerczycowego (patrz punkty 4.8 i 4.9).
Obserwowano pojedyncze przypadki hiponatremii z objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia) po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych.
U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH) z hiponatremią.
Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed należy stosować tylko po wyrównaniu objętości krwi krążącej. W przeciwnym razie leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza.
U wszystkich pacjentów otrzymujących Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed należy okresowo kontrolować, czy nie występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, zwłaszcza stężenia potasu, sodu i magnezu.

Wapń w surowicy
Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia z moczem i mogą powodować niewielki, przemijający wzrost stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie u pacjentów z hiperkalcemią i należy go podawać wyłącznie po skorygowaniu wcześniejszej hiperkalcemii. Podawanie hydrochlorotiazydu należy przerwać, jeśli podczas leczenia wystąpi hiperkalcemia. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi należy regularnie kontrolować stężenie wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem testów czynności przytarczyc należy przerwać podawanie tiazydów.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry
W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC) [raka podstawnokomórkowego (BCC) i raka kolczystokomórkowego (SCC)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd. W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę fotouczulające właściwości hydrochlorotiazydu.
Pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania hydrochlorotiazydu (patrz również punkt 4.8).

Neutropenia lub agranulocytoza
Po zastosowaniu inhibitorów ACE rzadko obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, a także małopłytkowość, niedokrwistość i zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby krwinek białych w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zaleca się na początku leczenia i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich osób leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne
Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Podobnie, jak inne inhibitory ACE, ramipryl może mniej skutecznie zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Przyczyną może być większa

częstość nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel
Podczas stosowania inhibitorów ACE notowano występowanie kaszlu. Typowo jest to kaszel suchy, uporczywy i ustępujący po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów ACE.

Nadwrażliwość na światło
Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8).
Jeśli w trakcie leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie terapii. Jeśli powtórne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów skóry narażonych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i ostra jaskra z zamkniętym kątem
Hydrochlorotiazyd (sulfonamid) może wywoływać reakcję idiosynkratyczną, powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę z zamkniętym kątem. Do objawów należy nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, występujące zwykle w okresie od kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym postępowaniem jest możliwie szybkie odstawienie hydrochlorotiazydu. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem może być uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Glikemia i lipidemia
Tiazydowe leki moczopędne mogą zmieniać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Kwas moczowy
Hydrochlorotiazyd, tak jak inne leki moczopędne, może spowodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu, w wyniku zmniejszenia jego wydalania w moczu, i prowadzić do rozwoju hiperurykemii, a u podatnych pacjentów może w konsekwencji zaostrzać występujące wcześniej napady dny. Dawkę należy dostosować do stężenia kwasu moczowego w osoczu.

Skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe
Zaleca się zmniejszenie dawki podczas stosowania z innym przeciwnadciśnieniowym produktem leczniczym, przynajmniej na początku leczenia.
Przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub inhibitorów reniny jest nasilane przez leczenie, które zwiększa aktywność reniny w osoczu (leki moczopędne). Należy zachować ostrożność, gdy inhibitor ACE, antagonista angiotensyny II lub bezpośredni inhibitor reniny stosuje się razem z hydrochlorotiazydem, zwłaszcza u pacjentów z niedoborem sodu i (lub) pacjentów z hipowolemią.

Sportowcy
Sportowcy powinni zwrócić szczególną uwagę na fakt, że produkt Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed zawiera substancję czynną, która może dawać dodatnią reakcję w kontrolnych badaniach antydopingowych.

Ostra toksyczność na układ oddechowy
Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu

nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Inne
Toczeń: podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, zgłaszano przypadki zaostrzenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego układowego. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są częstsze u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową.

Sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed z innymi produktami leczniczymi, dlatego w tym punkcie przedstawiono tylko informacje dotyczące znanych interakcji poszczególnych substancji czynnych.
Jednak ważne jest, aby brać pod uwagę możliwość nasilenia przez Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed hipotensyjnego działania innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. leków moczopędnych).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Substancje czynne produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed	**Znane interakcje**	**Skutek interakcji**
Ramipryl i hydrochlorotiazyd	*Sole litu*	Inhibitory ACE i tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie litu, zwiększając w ten sposób jego działanie toksyczne. Dlatego nie zaleca się łączenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu z litem. Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.
Ramipryl	Błony o dużej przepuszczalności stosowane do dializoterapii lub hemofiltracji	Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak dializoterapia lub hemofiltracja z zastosowaniem pewnych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu mogą zwiększać ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie takich zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.
	Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan	Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4). Leczenia ramiprylem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan, a stosowania produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan nie należy rozpoczynać przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed.

Amlodypina	*Grejpfrut lub sok grejpfrutowy*	Nie zaleca się podawania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia jej biodostępności u niektórych pacjentów i nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie tętnicze.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Substancje czynne produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed	**Znane interakcje**	**Skutek interakcji**
Ramipryl	*Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy*	Należy uwzględnić możliwość osłabienia hipotensyjnego działania ramiprylu. Ponadto jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.
	Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści receptora angiotensyny II, trimetoprim, również występujący w produktach złożonych z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna)	Może wystąpić hiperkaliemia, dlatego wymagane jest ścisłe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
	Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)	Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 dla diuretyków).
	Sympatykomimetyki i inne substancje o działaniu wazopresyjnym (np. izoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina)	Mogą osłabiać hipotensyjne działanie ramiprylu. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego.
	Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmienić liczbę komórek krwi	Zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).
	Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina	Mogą występować objawy hipoglikemii. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

	Inhibitory kinazy mTOR lub DPP-IV	U pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, takie jak: inhibitory kinazy mTOR (np.: temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyna występuje ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.4).
	Inhibitory neprylizyny (NEP)	Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i inhibitora NEP (takiego jak racekadotryl) zgłaszano zwiększenie ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).
Amlodypina	*Inhibitory CYP3A4* (tj. inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna; werapamil lub diltiazem)	Jednoczesne stosowanie amlodypiny i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 może powodować zwiększenie, w tym znaczne, narażenia na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.
	Induktory CYP3A4 (tj. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*)	Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki zarówno podczas stosowania amlodypiny szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4, jak i po jego zakończeniu.
	Dantrolen (w infuzji)	Po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano u zwierząt prowadzące do śmierci i związane z hiperkaliemią migotanie komór i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.
	Symwastatyna	Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu z podawaniem samej symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy zmniejszyć do 20 mg na dobę.
	Cyklosporyna	Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny z amlodypiną ani u zdrowych ochotników, ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0%-40%). Należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny u leczonych amlodypiną pacjentów po przeszczepieniu nerki i w razie

		konieczności zmniejszyć dawkę cyklosporyny.
	Takrolimus	Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podczas stosowania amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem konieczne jest kontrolowanie jego stężenia we krwi i dostosowanie dawki, gdy jest to wskazane.
	Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny)	Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.
Hydrochlorotiazyd	*Leki, które mogą spowodować hipokaliemię*	Hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym zaburzeniom rytmu serca (zwłaszcza typu *torsades de pointes*) i zwiększeniu toksyczności niektórych leków, takich jak digoksyna. Leki, które mogą spowodować hipokaliemię, wchodzą w liczne interakcje. Należą do nich kaliuretyczne leki moczopędne (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym), leki przeczyszczające, glikokortykos teroidy, tetrakozaktyd i amfoterycyna B (podawana dożylnie).
	Leki, które mogą spowodować hiponatremię	Stosowanie niektórych leków częściej wiąże się z wystąpieniem hiponatremii. Należą do nich leki moczopędne, desmopresyna, leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, karbamazepina i okskarbazepina. Skojarzenie z tymi lekami zwiększa ryzyko hiponatremii.
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy	Ostra niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka (w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych) z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej (hamowanie prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne przez niesteroidowe leki przeciwzapalne). Ponadto zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego. Należy nawadniać pacjenta i monitorować czynność nerek na początku leczenia.
	Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina	Możliwe jest wystąpienie reakcji hiperglikemicznych. Hydrochlorotiazyd może osłabić działanie leków przeciwcukrzycowych. Dlatego na początku leczenia skojarzonego zaleca się szczególnie uważne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.

	Doustne leki przeciwzakrzepowe	Hydrochlorotiazyd może osłabić działanie jednocześnie stosowanych leków przeciwzakrzepowych.
	Substancje czynne powodujące wydłużenie odstępu QT i leki przeciwarytmiczne, powodujące zaburzenia typu torsade de pointes (amiodaron, amisulpryd, arsen, artenimol, chlorochina, chloropromazyna, cytalopram, cyjamemazyna, difenil, dyzopiramid, dofetylid, dolasetron, domperydon, dronedaron, droperydol, erytromycyna, escytalopram, flupentyksol, flufenazyna, halofantryna, haloperydol, hydrochinidyna, hydroksyzyna, ibutylid, lewofloksacyna, lewomepromazyna, lumefantryna, mekwitazyna, metadon, mizolastyna, moksyfloksacyna, pentamidyna, pimozyd, pipamperon, piperachina, pipotiazyna, prukalopryd, chinidyna, sotalol, spiramycyna, sulpiryd, sultopryd, tiapryd, toremifen, wandetanib, winkamina, zuklopentyksol)	Zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia) mogą zwiększyć ich działanie proarytmiczne, *w tym torsade de pointes* lub osłabić działanie przeciwarytmiczne. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy przed rozpoczęciem stosowania, obserwować stan kliniczny pacjenta oraz monitorować stężenie elektrolitów i zapis EKG.
	Naparstnica	Hipokaliemia zwiększa toksyczne działanie naparstnicy. Należy wcześniej skorygować hipokaliemię i kontrolować stan kliniczny pacjenta, stężenie elektrolitów i EKG.
	Leki moczopędne oszczędzające potas (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym)	Racjonalne leczenie skojarzone, korzystne u niektórych pacjentów, nie wyklucza możliwości wystąpienia hipokaliemii lub (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek i cukrzycą) hiperkaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, wykonywać badanie EKG i, jeśli to wskazane, ponownie rozważyć stosowane leczenie.
	Sole wapnia i produkty lecznicze zwiększające stężenie wapnia w osoczu	W przypadku jednoczesnego stosowania z hydrochlorotiazydem należy uwzględnić możliwość zwiększenia stężenia wapnia w surowicy, spowodowanego zmniejszonym wydalaniem wapnia z moczem, dlatego należy monitorować stężenie wapnia w surowicy.
	Leki powodujące niedociśnienie ortostatyczne	Leki przeciwnadciśnieniowe mogą spowodować niedociśnienie ortostatyczne. Działanie takie dotyczy takich leków, jak

		azotany, inhibitory 5-fosfodiesterazy, alfa-adrenolityki (również stosowane we wskazaniach urologicznych [alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, sylodosyna, tamsulosyna i terazosyna]), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki pochodne fenotiazyny, agoniści dopaminy, lewodopa, baklofen, amifostyna.
	Karbamazepina	Ryzyko objawowej hiponatremii w wyniku addytywnego działania z hydrochlorotiazydem. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego i parametrów laboratoryjnych.
	Leki wiążące kwasy żółciowe - żywice jonowymienne (np. kolestyramina)	Żywice jonowymienne wiążą tiazydowe leki moczopędne w jelicie i zmniejszają ich wchłanianie z przewodu pokarmowego o 43-85%. Podawanie hydrochlorotiazydu 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe powodowało zmniejszenie wchłaniania hydrochlorotiazydu o 30-35%. Tiazydowy lek moczopędny należy podawać 2 do 4 godzin przed lub 6 godzin po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe. Należy konsekwentnie utrzymywać ten schemat stosowania, a także kontrolować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności zwiększyć dawkę leku moczopędnego.
	Środki kontrastujące zawierające jod	U pacjentów z odwodnieniem wywołanym przez leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, stosowanie dużych dawek jodowanych środków kontrastujących wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrej niewydolności nerek. Przed zastosowaniem takiego środka zawierającego jod zaleca się ponowne nawodnienie pacjenta.
	Cyklosporyna	Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi bez zmiany stężenia cyklosporyny we krwi, nawet bez niedoboru sodu. Możliwe jest również ryzyko hiperurykemii i takich powikłań, jak dna moczanowa.
	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści angiotensyny II	Ryzyko nagłego niedociśnienia i (lub) ostrej niewydolności nerek podczas rozpoczynania lub zwiększania dawki inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II w przypadku wcześniejszego niedoboru sodu. W nadciśnieniu tętniczym, gdy wcześniejsze leczenie moczopędne prowadzi do utraty wody i soli, należy: - albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem leczenia antagonistą angiotensyny II lub inhibitorem ACE, a następnie, jeśli to konieczne, ponownie wprowadzić leki moczopędne obniżające stężenie potasu; - lub podać mniejsze dawki początkowe antagonisty angiotensyny II lub inhibitora ACE i stopniowo zwiększać dawkę.

		U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca otrzymujących leki moczopędne należy rozpocząć od bardzo małej dawki inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II, możliwie po zmniejszeniu dawki jednocześnie stosowanego leku moczopędnego obniżającego stężenie potasu. We wszystkich przypadkach należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) w pierwszych tygodniach leczenia inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskiren
Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zmniejszona czynność nerek (w tym ostra niewydolność nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Informacje dotyczące ramiprylu
Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i rozpocząć leczenie alternatywne, jeśli jest to wskazane.
Wiadomo, że stosowanie inhibitora ACE/antagonisty receptora angiotensyny II (AIIRA) w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3. Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek. Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitor ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Informacje dotyczące amlodypiny
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny w czasie ciąży zaleca się tylko w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszego leku oraz gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.

Informacje dotyczące hydrochlorotiazydu
Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające.
Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Hydrochlorotiazyd długotrwale stosowany w drugim i

trzecim trymestrze ciąży może powodować niedokrwienie płodu i łożyska, z ryzykiem opóźnienia rozwoju płodu, powodować żółtaczkę, oraz zaburzenia równowagi elektrolitowej. Ponadto u noworodków narażonych na hydrochlorotiazyd w okresie poprzedzającym poród zgłaszano rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości. Hydrochlorotiazyd może zmniejszyć objętość osocza i przepływ maciczno-łożyskowy.
Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.
Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdy nie można zastosować innego leczenia.

Informacje dotyczące ramiprylu+amlodypiny+hydrochlorotiazydu
Nie ma doświadczenia dotyczącego podawania produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed kobietom w ciąży. Na podstawie dostępnych danych odnoszących się do poszczególnych substancji czynnych nie zaleca się jego stosowania w pierwszym trymestrze ciąży, a stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Stosowanie produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed nie jest zalecane i wskazane jest stosowanie innych terapii o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków.
Ramipryl i hydrochlorotiazyd przenikają do mleka kobiecego w takich ilościach, że przyjmowane przez matkę w dawkach leczniczych mogą działać na karmione piersią dziecko. Dostępne są niewystarczające informacje o stosowaniu ramiprylu w okresie karmienia piersią; preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka. Stosowanie leków tiazydowych w czasie karmienia piersią wiązało się ze zmniejszeniem, a nawet zahamowaniem laktacji. Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości na substancje czynne, będące pochodnymi sulfonamidowymi, rozwój hipokaliemii i żółtaczki. Ze względu na ryzyko ciężkich reakcji wywołanych przez obie substancje czynne u karmionego piersią dziecka należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.
Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz leczenia amlodypiną dla matki.

Płodność
Informacje dotyczące amlodypiny
U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

Informacje dotyczące hydrochlorotiazydu
Brak danych dotyczących wpływu hydrochlorotiazydu na płodność u ludzi.
W badaniach na zwierzętach hydrochlorotiazyd nie wpływał na płodność ani na zapłodnienie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy zmniejszenia ciśnienia tętniczego, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reagowania, i stanowią w ten sposób zagrożenie w sytuacjach, gdy te zdolności są szczególnie istotne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn). Sytuacje te mają miejsce głównie na początku leczenia oraz po zmianie z innych leków. Przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki leku nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ramipryl
Profil działań niepożądanych **ramiprylu** obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane niedociśnieniem tętniczym. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia i (lub) agranulocytoza.

Amlodypina
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi **amlodypiny** są: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie skóry, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęki i zmęczenie. Do ciężkich działań niepożądanych należą: leukopenia, małopłytkowość, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, tachykardia komorowa, zapalenie naczyń krwionośnych, ostre zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry i zespół Stevensa-Johnsona.

Hydrochlorotiazyd
Hydrochlorotiazyd może spowodować pogorszenie metabolizmu glukozy, lipidów i kwasu moczowego, a także ma ujemny wpływ na stężenie potasu w osoczu.
Do ciężkich działań niepożądanych należą: trombocytopenia, leukopenia, niewydolność szpiku kostnego, zaburzenia rytmu serca, niewydolność oddechową, zapalenie trzustki, ostre reakcje skórne, ostrą niewydolność nerek, nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry.

Działania niepożądane obserwowane podczas oddzielnego stosowania substancji czynnych pogrupowano zgodnie z następującą częstością występowania:
bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana: (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość	Ramipryl	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niezbyt	Eozynofilia		
Rzadko	Zmniejszenie liczby krwinek białych (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi		Małopłytkowość (czasami z plamicą)
Bardzo rzadko		Leukopenia, małopłytkowość	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia
Częstość nieznana	Niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna		Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego			
Bardzo rzadko		Reakcje alergiczne	Reakcje nadwrażliwości, toksyczna rozpływna martwica naskórka

Częstość	Ramipryl	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilak-tyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Częstość nieznana	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często			Hipokaliemia, hiperlipidemia
Często	Zwiększenie stężenia potasu we krwi		Hiperurykemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Niezbyt często	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu		
Rzadko			Hiperkalcemia, hiperglikemia, glukozuria, zaostrzenie stanu metabolicznego w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko		Hiperglikemia	Zasadowica hipochloremiczna
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi		
Zaburzenia psychiczne			
Niezbyt często	Nastrój depresyjny, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	Zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność, depresja	
Rzadko	Stan splątania	Splątanie	Zaburzenia snu, depresja
Częstość	Zaburzenia uwagi		
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność (zwłaszcza na początku leczenia)	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezja, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja	
Rzadko	Drżenie, zaburzenia równowagi		Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezja
Bardzo rzadko		Hipertonia, neuropatia obwodowa	
Częstość nieznana	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia umiejętności psychoruchowych, odczucie pieczenia, zaburzenia węchu	Zaburzenia pozapiramidowe	
Zaburzenia oka			

Częstość	Ramipryl	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Często		Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie		
Rzadko	Zapalenie spojówek		Zaburzenia widzenia
Częstość nieznana			Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką (częstość nieznana)
Zaburzenia ucha i błędnika			
Niezbyt często		Szum uszny	
Rzadko	Zaburzenia słuchu, szum uszny		
Zaburzenia serca			
Często		Kołatanie serca	
Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	
Rzadko			Zaburzenia rytmu serca
Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe			
Często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenie	Nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy i szyi	Niedociśnienie ortostatyczne
Niezbyt często	Nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy i szyi	Niedociśnienie tętnicze	Zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie naczyń skóry
Rzadko	Zwężenie naczyń, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych		
Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń krwionośnych	
Częstość	Objaw Raynauda		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Często	Suchy, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, duszność	Duszność	
Niezbyt często	Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, przekrwienie błony śluzowej nosa	Kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa	
Bardzo rzadko			Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc), zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit			

Częstość	Ramipryl	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Często	Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Nudności, ból brzucha, niestrawność, zmiany rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)	Nudności, wymioty, biegunka, skurcze jelit, utrata apetytu
Niezbyt często	Zapalenie trzustki (podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano wyjątkowe przypadki zakończone zgonem), zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Wymioty, suchość w jamie ustnej	
Rzadko	Zapalenie języka		Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie
Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł	Zapalenie trzustki
Częstość nieznana	Aftowe zapalenie jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny związanej		
Rzadko	Żółtaczka zastoinowa, uszkodzenie komórek wątrobowych		Wewnątrzwątrobowy zastój żółci, żółtaczka
Bardzo rzadko		Żółtaczka, zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	
Częstość nieznana	Ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (wyjątkowo zakończone zgonem)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Często	Wysypka, zwłaszcza plamkowo-grudkowa		Pokrzywka i inne postacie wysypki
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy; w wyjątkowych przypadkach zwężenie dróg oddechowych na skutek obrzęku naczynioruchowego może zakończyć się zgonem; świąd, nadmierne pocenie się	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwit, pokrzywka	
Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska		Reakcja nadwrażliwości na światło

Częstość	Ramipryl	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Bardzo rzadko	Reakcja nadwrażliwości na światło	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło	Reakcja typu tocznia rumieniowatego, reaktywacja tocznia rumieniowatego, martwicze i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Rumień wielopostaciowy
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Częstość nieznana			Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Często	Kurcze mięśni, ból mięśni	Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni	
Niezbyt często	Ból stawów	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców	
Częstość nieznana			Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie objętości wydalanego moczu, nasilenie istniejącego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie częstości oddawania moczu	Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
Częstość nieznana			Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Często			Impotencja
Niezbyt często	Przemijająca impotencja, zmniejszenie popędu płciowego	Impotencja, ginekomastia	
Częstość	Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo		Obrzęk	
Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie	Zmęczenie, astenia	
Niezbyt często	Gorączka	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie	
Rzadko	Astenia		

Częstość	Ramipryl	Amlodypina	Hydrochlorotiazyd
Częstość nieznana			Astenia, gorączka
Badania diagnostyczne			
Niezbyt często		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	

* Najczęściej z zastojem żółci

** Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką hydrochlorotiazydu a występowaniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Związane z ramiprylem
Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą należeć: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Związane z amlodypiną
Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest ograniczone. Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z możliwością odruchowej tachykardii. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie ogólne, również ze wstrząsem zakończonym zgonem.

Rzadko notowano niekardiogenny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynnikami predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Związane z hydrochlorotiazydem
U podatnych pacjentów (np. z rozrostem gruczołu krokowego) przedawkowanie hydrochlorotiazydu może spowodować ostrą retencję moczu.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu wiąże się z niedoborem elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem w wyniku nadmiernej diurezy. Najczęściej występującymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może spowodować kurcze mięśni i (lub) nasilić zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwarytmicznych.

Leczenie
W przypadku przedawkowania produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed, leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od

zażycia i nasilenia objawów. W niektórych przypadkach można wykonać płukanie żołądka. Jako podstawowe postępowania należy rozważyć detoksykację, np. przez podanie adsorbentów. Wykazano, że u zdrowych ochotników podanie węgla aktywnego w czasie do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg zmniejszało stopień wchłaniania amlodypiny.
Klinicznie znamienne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. W razie niedociśnienia należy podać agonistów receptorów alfa$_1$-adrenergicznych (np. noradrenalinę, dopaminę) lub angiotensynę II (angiotensynamid), a także uzupełnić objętości wewnątrznaczyniową i wyrównać niedobory elektrolitów.
Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Korzystne może być dożylne podanie glukonianu wapnia w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych.
Brak lub dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności wymuszonej diurezy lub zmiany pH moczu w eliminacji ramiprylu lub ramiprylatu, aktywnego metabolitu ramiprylu. Ramiprylat jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy. Jeśli mimo to rozważa się dializę lub hemofiltrację, należy brać pod uwagę ryzyko reakcji rzekomoanafilaktycznych po zastosowaniu błon o dużej przepuszczalności.

Ponieważ amlodypina jest silnie związana z białkami osocza, dializa będzie prawdopodobnie mało skuteczna. Również tiazydowe leki moczopędne są usuwane metodą dializy w nieznacznym stopniu. Celem leczenia jest przywrócenie równowagi wodno-elektrolitowej. Hiponatremię należy wyrównywać stopniowo. Należy podjąć aktywne podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego, obejmujące częste kontrole czynności serca i układu oddechowego, uniesienie kończyn i monitorowanie objętość krwi krążącej i ilości wydalanego moczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty złożone zawierające inhibitor konwertazy angiotensyny
Kod ATC: C09BX03

Mechanizm działania ramiprylu
Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje aktywność enzymu dipeptydylokarboksypeptydazy I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach przekształcenie angiotensyny I do substancji czynnej, kurczącej naczynia krwionośne – angiotensyny II, a także rozpad bradykininy, hormonu rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.
Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Średnia reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów innych ras.

Działania farmakodynamiczne
Właściwości hipotensyjne
Podawanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu w tętnicach obwodowych. Na ogół nie stwierdza się dużych zmian przepływu osocza przez nerki ani przesączania kłębuszkowego. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia częstości pracy serca. U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie pojedynczej dawki uzyskuje się zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od podania doustnego. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe, podczas ciągłego stosowania ramiprylu, występuje zwykle po 3 do 4 tygodni. Wykazano, że działanie to utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (trwającego 2 lata). Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego (zjawisko „z odbicia").

Niewydolność serca
Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania ramiprylu
W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.
W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes B Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Zarówno liczba przypadków zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Mechanizm działania amlodypiny
Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy pochodnych dihydropirydyny (powolny inhibitor kanałów wapniowych lub antagonista jonów wapniowych) i hamuje przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm działania amlodypiny w dławicy piersiowej nie został do końca ustalony, ale w zmniejszeniu niedotlenienia mięśnia sercowego rolę odgrywają dwa typy działań:
1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, dzięki czemu zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje niezmieniona, takie zmniejszenie obciążenia serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic i tętniczek wieńcowych w obszarach zarówno niezmienionych, jak i objętych niedokrwieniem. Prowadzi to do zwiększenia podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (z dławicą Prinzmetala).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Ze względu na powolny początek działania, podanie amlodypiny nie powoduje nagłego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową dawkowanie jeden raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, opóźnia wystąpienie bólu dławicowego i jednomilimetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina

zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy piersiowej, jak i pozwala na zmniejszenie ilości zażywanych tabletek glicerolu triazotanu (nitrogliceryny).

Nie stwierdzono, aby podawanie amlodypiny wiązało się z jakimkolwiek niekorzystnym działaniem metabolicznym lub zmianami w zakresie lipidów osocza, dlatego może być stosowana u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Mechanizm działania hydrochlorotiazydu
Hydrochlorotiazyd jest benzotiazydowym lekiem moczopędnym. Tiazydowe leki moczopędne działają przede wszystkim w dystalnej części kanalików nerkowych, gdzie hamują wchłanianie zwrotne sodu i chlorków w kanalikach dystalnych, powodując wydalanie około 15% sodu po przesączeniu kłębuszkowym oraz wydalanie chlorku w równoważnych ilościach (poprzez antagonizm względem transportera NaCl). Zwiększone wydalanie nerkowe tych jonów przebiega ze zwiększeniem wydalania moczu (w wyniku osmotycznego wiązania wody). Zwiększona ilość Na+ i wody w kanaliku zbiorczym i (lub) zwiększona szybkość filtracji prowadzą do zwiększonego wydzielania i wydalania K+ oraz H+. Hamowanie wchłaniania zwrotnego NaCl powoduje również pośrednie pobudzenie wchłaniania zwrotnego Ca2+. Działanie moczopędne i natriuretyczne staje się zauważalne 1-2 godziny po doustnym podaniu hydrochlorotiazydu, osiągając szczyt po 4-6 godzinach i może trwać 10-12 godzin.
Podczas długotrwałego leczenia hydrochlorotiazydem zmniejsza się wydalanie nerkowe wapnia, co może prowadzić do hiperkalcemii.
Zwiększone jest wydalanie potasu i magnezu, a zmniejszone wydalanie kwasu moczowego. Duże dawki hydrochlorotiazydu mogą zwiększyć wydalanie wodorowęglanów na skutek hamowania aktywności anhydrazy węglowej i spowodować alkalizację moczu. Kwasica lub zasadowica nie mają znaczącego wpływu na saluretyczne działanie hydrochlorotiazydu. Na początku leczenia przesączanie kłębuszkowe jest zmniejszone do wartości minimalnych.
Możliwe mechanizmy przeciwnadciśnieniowego działania hydrochlorotiazydu to: wpływ na bilans sodowy, zmniejszenie pozakomórkowej objętości wody i osocza, zmiana w nerkowym oporze naczyniowym, a także zmniejszona reakcja na noradrenalinę i angiotensynę II. Dyskutuje się zmniejszenie oporności naczyń obwodowych, prawdopodobnie na skutek zmniejszenia stężenia sodu w ściankach naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszoną wrażliwość ścian naczyń krwionośnych na noradrenalinę.
Diureza indukowana przez diuretyki tiazydowe początkowo prowadzi do zmniejszenia objętości osocza, pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego. Aktywowany może zostać układ renina-angiotensyna-aldosteron. Działanie hipotensyjne utrzymuje się, gdy podawanie jest kontynuowane, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia oporu obwodowego, pojemność minutowa serca wraca do wartości sprzed leczenia, objętość osocza pozostaje nieco niższa a aktywność reninowa w osoczu może wzrosnąć.

Działania farmakodynamiczne
W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, maksymalne działanie uzyskuje się po około 4 godzinach i utrzymuje się ono przez 6-12 godzin.
Działanie przeciwnadciśnieniowe rozpoczyna się po upływie 3 do 4 dni i może utrzymywać się do 1 tygodnia po przerwaniu leczenia. Podczas długotrwałego stosowania przeciwnadciśnieniowe działanie hydrochlorotiazydu jest u większości pacjentów zależne od dawki, w zakresie dawek dobowych od 12,5 mg do 50-75 mg. Wraz z działaniem hipotensyjnym występuje niewielkie zwiększenie frakcji filtracyjnej, oporu naczyń nerkowych i aktywności reninowej osocza.
Po przekroczeniu pewnej dawki działanie lecznicze tiazydowych leków moczopędnych nie zmienia się, podczas gdy nasilają się działania niepożądane. W razie braku skuteczności nie ma uzasadnienia (a często jest źle tolerowane) zwiększanie dawki ponad dawkowanie zalecane (patrz punkt 4.2).
U pacjentów z nefrogenną moczówką prostą hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie moczu i zwiększa osmolalność moczu.
Hydrochlorotiazyd nie jest skuteczny u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy >1,8 mg/100 ml).

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry
Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych stwierdzono zależny od skumulowanej dawki związek między stosowaniem hydrochlorotiazydu a nieczerniakowymi nowotworami złośliwymi skóry (NMSC). Do jednego badania włączono populację obejmującą 71 533 przypadki raka

podstawnokomórkowego (BCC) i 8629 przypadków raka kolczystokomórkowego (SCC), którym przyporządkowano odpowiednio 1 430 833 i 172 462 przypadki z populacji kontrolnej. Przyjęcie dużych dawek hydrochlorotiazydu (skumulowana dawka ≥50 000 mg) było związane ze skorygowanym ilorazem szans (OR) wynoszącym 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) dla SCC. Inne badanie wykazało możliwy związek między nowotworem wargi (SCC) a narażeniem na hydrochlorotiazyd: 633 przypadki nowotworu wargi (SCC) przyporządkowano 63 067 przypadkom z populacji kontrolnej, posługując się strategią doboru próby z grupy ryzyka. Wykazano związek między skumulowaną dawką a reakcją, przy czym skorygowana wartość OR wynosząca 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) dla osób, które kiedykolwiek stosowały lek, zwiększyła się do 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużych dawek leku (~25 000 mg) i 7,7 (5,7-10,5) dla największej skumulowanej dawki (~100 000 mg); patrz także punkt 4.4.

Dzieci i młodzież (w wieku od 6 lat)
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Ramipril + Amlodipine + Hydrochlorothiazide Adamed we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia tętniczego ze względu na brak znaczącej korzyści terapeutycznej w stosunku do istniejących metod leczenia dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ramipryl

Wchłanianie
Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny. Wchłanianie określone na podstawie wykrywania w moczu wynosi co najmniej 56% i nie zmienia go znacząco obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu (ramiprylatu) po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.
Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2-4 godzinach od podania ramiprylu. Stężenie ramiprylatu w osoczu w stanie równowagi dynamicznej podczas stosowania standardowych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągane po około czterech dniach leczenia.

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

Metabolizm
Ramipryl jest prawie całkowicie metabolizowany do ramiprylatu i estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Wydalanie
Metabolity wydalane są głównie przez nerki.
Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji, z bardzo małymi stężeniami w osoczu.
Po wielokrotnym podaniu dawek ramiprylu raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13 do 17 godzin dla dawek 5-10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek, wynoszących 1,25-2,5 mg. Różnica ta wynika z wysycalnego wiązania ramiprylatu z enzymem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)
Nerkowe wydalanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. W wyniku tego zwiększone stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony na skutek zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu tych pacjentów jest zwiększone, jednak stężenia maksymalne ramiprylatu nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z

prawidłową czynnością wątroby

Karmienie piersią
Po podaniu ramiprylu w pojedynczej doustnej dawce 10 mg nie wykrywa się jego obecności w mleku kobiecym. Jednak wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza
Amlodypina podana doustnie w dawkach leczniczych wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenia we krwi w ciągu 6 do 12 godzin od podania. Całkowitą biodostępność szacuje się na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi 21 l/kg mc. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% krążącej amlodypiny związane jest z białkami osocza.
Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Metabolizm i wydalanie
Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 35-50 godzin i odpowiada dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% macierzystego związku i 60% metabolitów wydala się w moczu.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Bardzo ograniczona jest liczba dostępnych danych dotyczących stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania i zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest zbliżony u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się wraz ze zwiększeniem pola powierzchni pod krzywą (AUC) i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca odpowiadało oczekiwanym wartościom dla badanych grup wiekowych.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie
Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} około 2 godzin). Zwiększenie średniej wartości AUC przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawek w zakresie terapeutycznym. Pokarm w niewielkim stopniu wpływa na wchłanianie hydrochlorotiazydu. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.
U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone. Ciągłe podawanie nie zmienia metabolizmu hydrochlorotiazydu. Po 3 miesiącach leczenia dawką dobową wynoszącą 50 mg wchłanianie, eliminacja lub wydalanie są podobne do obserwowanych w czasie krótkotrwałego leczenia.

Dystrybucja
Hydrochlorotiazyd kumuluje się w erytrocytach, osiągając maksymalne stężenie po 4 godzinach od podania doustnego. Po 10 godzinach stężenie w erytrocytach stanowi trzykrotność stężenia w osoczu. Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w około 40-70%, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 4 do 8 l/kg.
Okres półtrwania wykazuje dużą zmienność międzyosobniczą i wynosi od 6 do 25 godzin.

Metabolizm
Hydrochlorotiazyd podlega nieznacznemu metabolizmowi i nie wykazano, aby indukował lub hamował aktywność enzymów CYP450.

Wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza głównie w postaci niezmienionej, a końcowy okres półtrwania wynosi około 6 do 15 godzin. W ciągu 72 godzin 60 do 80% pojedynczej dawki doustnej wydalane jest w moczu: 95% w postaci niezmienionej, a 4% jako hydrolizat 2-amino-4-chloro-m-benzenodisulfonamidu (ABCS). Do 24% dawki doustnej stwierdza się w kale, a nieznaczne ilości wydalane są z żółcią. U pacjentów z niewydolnością nerek i serca klirens nerkowy hydrochlorotiazydu jest zmniejszony, a okres półtrwania w fazie dystrybucji jest wydłużony. U pacjentów w podeszłym wieku jest taki sam, z dalszym zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu.

Niewydolność wątroby
U pacjentów z marskością wątroby nie stwierdza się znaczących zmian farmakokinetyki hydrochlorotiazydu. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w przypadku śpiączki wątrobowej lub stanu przedśpiączkowego, a u pacjentów z postępującą chorobą wątroby można go stosować tylko z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z ramiprylem

Toksyczny wpływ na reprodukcję
W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów, królików i małp nie wykazano właściwości teratogennych.

Zmniejszenie płodności
Nie stwierdzono zaburzeń płodności u szczurów obu płci.

Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg mc. lub większych samicom szczura w czasie ciąży i laktacji powodowało u potomstwa trwałe uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych).
Nieodwracalne uszkodzenie nerek obserwowano również u bardzo młodych szczurów otrzymujących pojedyncze dawki ramiprylu.

Związane z amlodypiną

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Badania na szczurach i myszach wykazały opóźnienie i wydłużenie porodu oraz zmniejszoną przeżywalność młodych po zastosowaniu dawek około 50-krotnie większych niż maksymalne dawki zalecane u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.).

Zmniejszenie płodności
Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów otrzymujących amlodypinę (samce przez 64 dni, samice przez 14 dni przed kryciem) w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (8-krotnie* przekraczających maksymalną zalecaną dawkę u ludzi [10 mg] w przeliczeniu na mg/m^2 pc). W innym badaniu na szczurach, w którym samce otrzymywały amlodypiny bezylan przez 30 dni w dawce porównywalnej z dawką u ludzi (przeliczonej na mg/kg mc.), stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia oraz ilości dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

* dla pacjenta o masie ciała 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Sodu stearylofumaran

Otoczka kapsułki (2,5 mg + 5 mg + 12,5 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (5 mg + 5 mg + 25 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (5 mg + 10 mg + 25 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (10 mg + 5 mg + 25 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (10 mg + 10 mg + 25 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Otoczka kapsułki (5 mg + 5 mg + 12,5 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 mg + 10 mg + 25 mg, 2,5 mg + 5 mg + 12,5 mg: 30 miesięcy
10 mg + 10 mg + 25 mg, 10 mg + 5 mg + 25 mg, 5 mg + 5 mg + 25 mg, 5 mg + 5 mg + 12,5 mg: 36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 28, 30, 60 lub 100 kapsułek twardych w blistrach PA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25563, 25564, 25565, 25566, 25567, 25568

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.09.2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.10.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.09.2026