

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Egiramlon 5 mg/5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 5 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas 6,95 mg).

Pomocné látky se známým účinkem:

Tvrdá tobolka 5 mg/5 mg tvrdé tobolky obsahuje červeň allura AC (E129) v množství: 0,3660 mg/tělo tobolky; 0,0244 mg/víčko tobolky

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

neoznačené, samouzavírací, tvrdé želatinové tobolky typu Coni Snap, velikost 2, neprůhledné, obě části tobolky (tělo i víčko) jsou ametystové (tmavě růžové), naplněné bílým nebo téměř bílým granulovaným práškem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Egiramlon je indikován k léčbě hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů dostatečně léčených jednotlivými přípravky podávanými souběžně ve stejných dávkách jako v kombinovaném přípravku, ale ve formě samostatných tablet.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Egiramlon je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven samostatně podávanými jednosložkovými přípravky ve stejných dávkách jako v doporučeném kombinovaném přípravku.

Doporučená denní dávka je jedna tobolka dané síly.

Fixní kombinace není vhodná pro počáteční léčbu.

Je-li nutná úprava dávkování, má se provádět pouze u jednosložkových přípravků a po nastavení vhodných dávek lze přejít na novou fixní kombinaci.

Egiramlon se doporučuje pouze u pacientů, kteří byli převedeni během titrace dávky jednotlivých složek na minimálně 5 mg ramiprilu a 5 mg amlodipinu jako optimální udržovací dávku.

Dospělí

U pacientů léčených diuretiky se doporučuje postupovat s opatrností, neboť tyto pacienti mohou mít depleci objemu a/nebo solí v organismu. Musí být sledovány renální funkce a hladiny draslíku v séru.

Zvláštní skupiny pacientů:

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma; nastavení dávky musí proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnižší doporučené dávky (viz body 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla sledována u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je léčbu amlodipinem nutné zahájit nejnižší doporučenou dávkou a pomalu titrovat.

U pacientů s poruchou funkce jater je možné léčbu *ramiprilem* zahájit pouze pod důsledným lékařským dohledem a maximální denní dávka je 2,5 mg ramiprilu.

Egiramlon nemá být u těchto pacientů používán, protože obsahuje dávku ramiprilu vyšší než 2,5 mg.

Porucha funkce ledvin

Pro zjištění optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávku pacientům individuálně upravit samostatnou titrací dávky ramiprilu a amlodipinu (podrobné údaje viz SPC jednosložkových přípravků).

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávku *amlodipinu*.

Amlodipin není dialyzovatelný. Amlodipin má být podáván se zvláštní opatrností pacientům podstupujícím dialýzu (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je denní dávka *ramiprilu* založena na clearance kreatininu.

- Pokud je clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není nutné upravovat úvodní dávku; maximální denní dávka je 10 mg;
- Pokud je clearance kreatininu < 60 ml/min a u hemodialyzovaných pacientů s hypertenzí se

Egiramlon doporučuje pouze pacientům, kteří byli při titraci dávky ramiprilu převedeni na optimální udržovací dávku 5 mg ramiprilu. U hemodialyzovaných pacientů je třeba přípravek podávat několik hodin po dialýze.

Během léčby přípravkem Egiramlon je nutné sledovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. V případě zhoršení funkce ledvin má být podávání přípravku Egiramlon ukončeno a jeho složky mají být podávány v adekvátně upravených dávkách.

Starší pacienti

Starším pacientům lze podávat doporučené dávky amlodipinu, ale doporučuje se opatrnost při zvyšování dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Počáteční dávka ramiprilu má být nižší a následná titrace dávky musí být pomalejší kvůli většímu riziku nežádoucích účinků. Podávání přípravku Egiramlon se nedoporučuje u velmi starých a slabých pacientů.

Pacienti léčení sakubitrilem/valsartanem

Přípravek Egiramlon se nesmí podávat současně se sakubitril/valsartanem. Kvůli potenciálnímu riziku angioedému při podávání ACE inhibitoru současně se sakubitril/valsartanem se přípravek Egiramlon nesmí nasadit nejméně 36 hodin po vysazení léčby sakubitril/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5)

Pediatrická populace

Užívání přípravku Egiramlon u dětí a dospívajících do 18 let věku se nedoporučuje vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Tvrdé tobolky k perorálnímu podání.

Egiramlon se má užívat jednou denně ve stejnou denní dobu, s jídlem nebo bez něj. Nesmí se kousat ani drtit. Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou.

4.3 Kontraindikace

V souvislosti s ramiprilem:

- angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRA);
- extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5);

- signifikantní bilaterální renální arteriální stenóza nebo renální arteriální stenóza v jediné funkční ledvině;
- druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- ramipril se nesmí používat u pacientů s hypotenzí nebo u pacientů hemodynamicky nestabilních;
- současné užívání přípravku Egiramlon s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), (viz body 4.5 a 5.1);
- současné podávání se sakubitril/valsartanem je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku angioedému (viz body 4.4 a 4.5).

V souvislosti s amlodipinem:

- závažná hypotenze;
- šok (včetně kardiogenního šoku);
- obstrukce výtokové části levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně);
- hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

V souvislosti s přípravkem Egiramlon:

- hypersenzitivita na léčivé látky, deriváty dihydropyridinu nebo ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitory nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s ramipilem:

Zvláštní skupiny pacientů

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahajováno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze

– Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem
U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku ACE inhibice, především pokud jsou ACE inhibitor nebo diuretikum jako doprovodná léčba podávány poprvé, nebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.

Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně sledování krevního tlaku je nutné například u těchto pacientů:

- pacienti se závažnou hypertenzí;
 - pacienti s dekompenzovaným městnavým srdečním selháním;
 - pacienti s hemodynamicky relevantní přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně);
 - pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční;
 - pacienti, kteří mají, nebo u nichž může vzniknout nedostatek tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika);
 - pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem;
 - pacienti podstupující velkou operaci nebo během anestezie látkami, které navozují hypotenzi.
- Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolemii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko nadměrné objemové zátěže).

- Přechodné nebo trvalé selhávání srdce po infarktu myokardu
- Pacienti s rizikem srdeční nebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze. Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

Starší pacienti

Viz bod 4.2.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Operace

Tam, kde je to možné, se doporučuje ukončit léčbu inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, jako je např. ramipril, jeden den před operací.

Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledována funkce ledvin a popřípadě upraveno dávkování. Zvláště důkladné sledování je nutné u pacientů s poruchou

funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko poruchy funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo po transplantaci ledviny.

Angioedém

Kombinace ACE inhibitoru (jako je ramipril) se sakubitril/valsartanem je kvůli zvýšenému riziku angioedému kontraindikována (viz bod 4.3). Léčba přípravkem Egiramlon se nesmí zahájit, dokud od poslední dávky sakubitril/valsartanu neuplyne 36 hodin. V případě vysazování léčby přípravkem Egiramlon se sakubitril/valsartan nesmí nasadit, dokud od poslední dávky přípravku Egiramlon neuplyne 36 hodin (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Souběžné podání dalších NEP inhibitorů (např. racekadotril) a ACE inhibitorů (jako je ramipril) může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.5). Proto je nutné před zahájením léčby NEP inhibitory (např. racekadotril) u pacientů léčených ramiprilem pečlivě zvážení přínosu a rizika.

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

Toto riziko může být zvýšeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni léčivými přípravky, jako jsou např. inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo vildagliptin.

V případě angioedému musí být léčba ramiprilem ukončena.

Musí být ihned zahájena neodkladná lékařská pomoc. Pacient musí zůstat na pozorování nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt intestinálního angioedému (viz bod 4.8), který se projevil bolestí břicha (s nauzeou nebo se zvracením nebo bez těchto příznaků).

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergenů se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážet dočasné pozastavení léčby ramiprilem.

Hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byla pozorována hyperkalemie. K pacientům s rizikem výskytu hyperkalemie patří pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (>70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem nebo pacienti užívající draselné soli, draslík šetřící diuretika a další léčivé látky zvyšující hladinu draslíku v plazmě, nebo pacienti s dehydratací, akutní srdeční dekompenzací a metabolickou acidózou. Je-li současné užívání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelné sledování hodnoty draslíku v séru (viz bod 4.5).

Hyponatremie

U některých pacientů léčených ramiprilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů, u nichž existuje riziko rozvoje hyponatremie je doporučeno pravidelné sledování hladin sodíku v séru.

Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anemie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. Častější sledování je doporučeno v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenové onemocnění (např. lupus erythematodes nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Etnické rozdíly

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

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Obvykle se jedná o neproduktivní, přetrvávající kašel, který vymizí po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

V souvislosti s amlodipinem:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Pacienti se srdečním selháním

Pacienty se srdečním selháním je třeba léčit s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Porucha funkce jater

Eliminační poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučení pro dávkování nebyla stanovena. Podávání amlodipinu proto má být zahájeno na spodní hranici dávkového rozpětí a je třeba opatrnosti jak na začátku léčby, tak při zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné pomalé titrování dávky a pečlivé sledování.

Starší pacienti

U starších pacientů je třeba dávku zvyšovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Amlodipin může být u těchto pacientů používán v běžných dávkách. Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nesouvisí se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Jiné

Obal tobolek 5 mg/5 mg a 10 mg/5 mg obsahuje červeně allura AC (E129), obal tobolek 5 mg/10 mg a 10 mg/10 mg obsahuje azorubin (E122). Tato barviva mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souvislosti s ramipilem:

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

Kontraindikované kombinace

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

Souběžné podání ACE inhibitorů (jako je ramipril) se sakubitril/valsartanem je kontraindikováno, protože souběžná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvýšit riziko angioedému. Léčba přípravkem Egiramlon se nesmí zahájit, dokud od poslední dávky sakubitril/valsartanu neuplyne 36 hodin. Sakubitril/valsartan se nesmí nasadit, dokud od poslední dávky přípravku Egiramlon neuplyne 36 hodin (viz body 4.2 a 4.3).

Opatření pro použití

Soli draslíku, heparin, draslík šetřící diuretika a další léčivé látky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, takrolimu, cyklosporinu): může se vyskytnout hyperkalemie, proto se vyžaduje pečlivé sledování hladiny draslíku v séru.

Trimethoprim, včetně podávání fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol):

U pacientů užívajících ACE inhibitory a trimethoprim nebo fixní kombinaci trimethoprimu se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol) byla pozorována zvýšená incidence hyperkalemie.

Antihypertenziva (např. diuretika) a jiné látky snižující krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): je třeba očekávat zvýšení rizika hypotenze (viz bod 4.2 pro diuretika).

Vazopresorická sympatomimetika a další látky (např. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin, norepinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu: doporučuje se sledovat krevní tlak.

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

Soli lithia: ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia zvýšena. Proto je třeba sledovat hladinu lithia.

Antidiabetika včetně inzulínu: mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledovat hladinu glukosy v krvi.

Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová: je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku ramiprilu. Současné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

Inhibitory mTOR nebo vildagliptin:

U pacientů současně užívajících inhibitory mTOR (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo vildagliptin, existuje zvýšené riziko angioedému. Při zahajování léčby je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Inhibitory neprilysinu (NEP): při souběžném podávání ACE inhibitorů (jako je ramipril) a inhibitoru NEP (jako je racekadotril) bylo hlášeno zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

V souvislosti s amlodipinem:

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

- Inhibitory CYP3A4: Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit. Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Jestliže je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.
- Induktory CYP3A4: Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Současné podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

Dantrolen (infuze)

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku zesiluje účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.

V klinických studiích interakcí nebyl zjištěn vliv amlodipinu na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorování hladin takrolimu v krvi a úprava dávkování takrolimu v případě potřeby.

Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.

Cyklosporin

S cyklosporinem a amlodipinem nebyly žádné interakční studie na zdravých dobrovolnících ani jiných populacích provedeny, s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, kde byla pozorována proměnlivá zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (rozmezí 0 až 40 %). U pacientů po transplantaci ledvin léčených amlodipinem je nutno zvážit sledování hladin cyklosporinu, přičemž podle potřeby je nutno dávku cyklosporinu snížit.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání se samotným simvastatinem. U pacientů užívajících amlodipin je nutné omezit dávku simvastatinu na 20 mg denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V souvislosti s ramipilem

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4.).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii), (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

V souvislosti s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

V souvislosti s ramipilem

Podávání ramiprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné dostačující údaje (viz bod 5.2). Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

V souvislosti s amlodipinem

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Při rozhodování o tom, zda pokračovat v kojení nebo ho přerušit, nebo zda pokračovat v léčbě amlodipinem nebo ji přerušit, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

Fertilita

V souvislosti s amlodipinem

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Egiramlon může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů užívajících amlodipin, trpících závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou může být schopnost reakce snížena. Doporučuje se opatrnost, zvláště na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Ramipril:

Součástí bezpečnostního profilu ramiprilu je výskyt přetrvávajícího suchého kašle a reakcí souvisejících s hypotenzí. K závažným nežádoucím účinkům patří angioedém, hyperkalemie, porucha funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza.

Amlodipin:

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu léčby jsou ospalost, závratě, bolesti hlavy, bušení srdce, návaly horka, bolesti břicha, nauzea, otékání kotníků, edém a únava.

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu samostatného užívání účinných látek jsou uvedeny v následujících skupinách podle frekvence výskytu:

Velmi časté 1/10

Časté 1/100 až <1/10

Méně časté 1/1000 až <1/100

Vzácné 1/10000 až <1/1000

Velmi vzácné <1/10000

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Ramipril	Amlodipin
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Eozinofilie	
	Vzácné	Snížený počet bílých krvinek (včetně neutropenie nebo agranulocytózy), snížený počet červených krvinek, pokles hemoglobinu,	

		snížený počet krevních destiček	
	Velmi vzácné		Leukopenie, trombocytopenie
	Není známo	Selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anemie	
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné		Alergické reakce
	Není známo	Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšené antinukleární protilátky	
Endokrinní poruchy	Není známo	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšená hladina draslíku v krvi	
	Méně časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu	
	Velmi vzácné		Hyperglykemie
	Není známo	Snížená hladina sodíku v krvi	
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Depresivní nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně spavosti	Změny nálady (včetně úzkosti), nespavost, deprese
	Vzácné	Stav zmatenosti	Zmatenost
	Není známo	Poruchy pozornosti	
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy, závratě	Bolesti hlavy, závratě, spavost (zejména na počátku léčby)
	Méně časté	Vertigo, parestezie, ztráta chuti, porucha chuti	Třes, porucha chuti, mdloby, hypestezie, parestezie
	Vzácné	Třes, poruchy rovnováhy	
	Velmi vzácné		Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Mozková ischemie včetně cévní mozkové příhody a tranzitorních ischemických atak, zhoršené psychomotorické dovednosti, pocit pálení, parosmie	Extrapiramidová porucha
Poruchy oka	Časté		Poruchy vidění (včetně diplopie)
	Méně časté	Poruchy vidění včetně rozmazaného vidění	
	Vzácné	Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté		Tinnitus
	Vzácné	Zhoršený sluch, tinnitus	
Srdeční poruchy	Časté		Palpitace
	Méně časté	Ischemie myokardu včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)

	Velmi vzácné		Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa	Zrudnutí
	Méně časté	Zrudnutí	Hypotenze
	Vzácné	Vaskulární stenóza, hypoperfuze, vaskulitida	
	Velmi vzácné		Vaskulitida
	Není známo	Raynaudův syndrom	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Dyspnoe
	Méně časté	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu, ucpaný nos	Kašel, rýma
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální zánět, zažívací obtíže, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	Nauzea, bolesti břicha, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)
	Méně časté	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené hladiny pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva, bolest v horní části břicha včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech	Zvracení, sucho v ústech
	Vzácné	Glositida	
	Velmi vzácné		Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní
	Není známo	Aftózní stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	
	Vzácné	Cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození	
	Velmi vzácné		Žloutenka*, hepatitida*, zvýšené hodnoty jaterních enzymů*
	Není známo	Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, zejména makulopapulární	
	Méně časté	Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; svědění, zvýšené pocení	Alopecie, purpura, změny zabarvení kůže, zvýšené pocení, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka
	Vzácné	Exfoliativní dermatitida,	

		kopřívka, onycholýza	
	Velmi vzácné	Fotosenzitivní reakce	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatické dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové křeče, bolest svalů	Otoky kotníků, svalové křeče
	Méně časté	Bolest kloubů	Bolest kloubů, svalů, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zhoršení preexistující proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	Poruchy močení, noční močení, zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Přechodná erektilní impotence, snížené libido	Impotence, gynekomastie
	Není známo	Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté		Otoky
	Časté	Bolest na hrudi, únava	Únava, slabost
	Méně časté	Pyrexie	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
	Vzácné	Slabost	
Vyšetření	Méně časté		Zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti

*Ve většině případů s cholestázou

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V souvislosti s ramipilem:

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit výrazná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů a selhání ledvin. Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární

detoxifikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa₁ adrenerních agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou odstraňuje z krevního oběhu obtížně.

V souvislosti s amlodipinem:

U lidí existují jen omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním.

Příznaky

Dostupné údaje naznačují, že silné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a pravděpodobně i reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně dlouhodobá systémová hypotenze se šokem a fatálním koncem.

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevaci dolních končetin a zvýšenou pozornost při sledování objemu cirkulujících tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že užití aktivního uhlí až do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza nemá při předávkování větší význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů

ATC kód: C09BB07

Mechanismus účinku ramiprilu:

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a ve tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice štěpení bradykininu vedou k vazodilataci.

Protože angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibitorem byla nižší u černošské (afrokaribské) populace s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u jiné populace.

Farmakodynamické účinky ramiprilu

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence. U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin, maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek jedné dávky obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobém podávání po dobu 2 let.

Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), údaje z klinických studií:

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans

Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

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

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

Pediatrická populace:

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii zahrnující 244 pediatrických pacientů s hypertenzí (73 % s primární hypertenzí) ve věku 6-16 let dostávali pacienti buď nízkou, střední či vysokou dávku ramiprilu pro dosažení plazmatické koncentrace ramiprilátu odpovídající rozmezí dávek u dospělých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg dle tělesné hmotnosti. Na konci 4týdenního období podávání ramiprilu nebylo dosaženo cíle sledování ve snížení systolického krevního tlaku, ale při nejvyšší dávce se snížil diastolický krevní tlak. Jak střední, tak vysoká dávka ramiprilu vykazaly významné snížení systolického i diastolického krevního tlaku u dětí s potvrzenou hypertenzí.

Tento účinek nebylo možné pozorovat během 4týdenní, randomizované, dvojité zaslepené studie zaměřené na zvyšování dávky s následným vysazením přípravku. Studie zahrnovala 218 pediatrických pacientů od 6 do 16 let věku (75 % s primární hypertenzí), kde oba krevní tlaky, systolický i diastolický, vykazaly mírný rebound, ale nevykazaly statisticky významný návrat k základní hodnotě, při všech třech velikostech zkoušené dávky ramiprilu [nízká dávka (0,625 mg až 2,5 mg); střední dávka (2,5 mg až 10 mg); nebo vysoká dávka (5 mg až 20 mg)] v závislosti na hmotnosti. Ramipril nevykázal lineární odpověď na dávku u studované pediatrické populace.

Mechanismus účinku amlodipinu:

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů ze skupiny dihydropyridinů (blokátorem pomalých kalciových kanálů neboli antagonistou kalciových iontů) a inhibuje tedy transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1) Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tím redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence při tom zůstává stabilní, snížení dotížení vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.

2) Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Důsledkem této dilatace je zlepšená dodávka kyslíku k myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

Amlodipin při dávkování jednou denně u pacientů s hypertenzí klinicky významně snižuje krevní tlak

vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzi.

Jedna denní dávka amlodipinu zvyšuje u pacientů s anginou pectoris celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm depresí úseku ST na EKG a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu nitroglycerinu.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky na lipidy ani změny jejich plazmatických koncentrací; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Použití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II-IV podle NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů s chronickým srdečním selháním stupně III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory ACE, nedošlo po podání amlodipinu ke zvýšení rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidit u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitálistu nebo diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie morbidit a mortality ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), sledovala srovnání léčby novějšími léky: amlodipin 2,5 až 10 mg/den (blokátor kalciového kanálu), lisinopril 10 až 40 mg/den (ACE inhibitor), jako léčba první volby proti léčbě thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5 až 25 mg/den při léčbě mírné až středně závažné hypertenze.

Celkem 33357 pacientů s hypertenzí od 55 let věku bylo randomizováno a následně sledováno průměrně 4,9 roku. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiného dokumentovaného aterosklerotického onemocnění (celkem 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikované na EKG či echokardiografií (20,9 %), současné kouření cigaret (21,9 %).

Hlavní sledovaný parametr byl souborem fatálních koronárních příhod či nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném parametru nebyl statisticky významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65. Mezi sekundárními cílovými parametry byla incidence srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině užívající amlodipin v porovnání se skupinou užívající chlortalidon (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nicméně, nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Pediatrická populace (od 6 let věku)

Ve studii s 268 dětmi ve věku 6 až 17 let s predominantní sekundární hypertenzí bylo prokázáno, že obě dávky amlodipinu, 2,5 mg a 5 mg, snižovaly systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobý účinek amlodipinu na růst, dospívání a celkový rozvoj nebyl studován. Dlouhodobá účinnost léčby amlodipinem v dětství na snížení kardiovaskulární morbidit a mortality v dospělosti nebyla rovněž vyhodnocena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ramipril:

Absorpce

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

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

Distribuce

Na sérové proteiny se váže přibližně 73 % ramiprilu a asi 56 % ramiprilátu.

Biotransformace

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

Eliminace

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami.

Pokles plazmatické koncentrace ramiprilátu je vícefázový. Pro svou silnou saturovatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13-17 hodin po dávkách 5-10 mg a delší po nižších dávkách 1,25-2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

Porucha funkce ledvin (viz bod 4.2)

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

Porucha funkce jater (viz bod 4.2)

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

Kojení

Po jedné perorální dávce 10 mg ramiprilu nebyla v mateřském mléce zjištěna detekovatelná hladina. Účinek opakovaných dávek však není znám.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil ramiprilu byl studován u 30 hypertenzních pediatrických pacientů od 2 do 16 let věku s hmotností ≥ 10 kg. Při dávkách mezi 0,05 až 0,2 mg/kg byl ramipril rychle a ve velké míře metabolizován na ramiprilát. Maximální koncentrace ramiprilátu v plazmě bylo dosaženo během 2 až 3 hodin. Clearance ramiprilátu vysoce koreluje s logaritmem tělesné hmotnosti ($p < 0,01$) stejně jako s dávkou ($p < 0,001$). Clearance a distribuční objem se zvyšovaly se zvyšujícím se věkem dětí v každé dávkovací skupině. Při dávce 0,05 mg/kg u dětí bylo dosaženo porovnatelné úrovně expozice jako u dospělých při dávce 5 mg ramiprilu. Při dávce 0,2 mg/kg u dětí byla úroveň expozice vyšší než maximální doporučená dávka u dospělých - 10 mg na den.

Amlodipin:

Absorpce, distribuce a vazba na bílkoviny

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře absorbován s dosažením vrcholové plazmatické koncentrace za 6 až 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64–80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plazmatické bílkoviny.

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35 až 50 hodin a je konzistentní s podáváním jednou denně. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a z 60 % ve formě metabolitů.

Porucha funkce jater

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a nárůst AUC o přibližně 40 až 60 %.

Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších pacientů obdobná. Clearance amlodipinu se snižuje, což má za následek zvýšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Pediatrická populace

Farmakokinetická studie byla provedena se 74 hypertenzními dětmi od 1 do 17 let věku (z toho 34 pacientů bylo od 6 do 12 let věku, a 28 pacientů od 13 do 17 let věku), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, buď v jedné či dvou dávkách denně. U dětí od 6 do 12 let věku a u dospívajících od 13 do 17 let věku byla typická hodnota perorální clearance (CL/F) 22,5 resp. 27,4 l/h u chlapců, a 16,4 resp. 21,3 l/h u dívek. Byla zjištěna velká variabilita v expozici amlodipinu mezi jedinci. Existují pouze omezené údaje hlášené u dětí do 6 let věku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V souvislosti s ramiprilem:

Po perorálním podání ramiprilu nebyla prokázána akutní toxicita u hlodavců a psů.

Studie s chronickým perorálním podáváním byly prováděny na potkanech, psech a opicích. U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plazmatických elektrolytů a změny krevního obrazu.

V důsledku farmakodynamické aktivity ramiprilu bylo zaznamenáno výrazné zvětšení juxtaglomerulárního aparátu u psa a opice, od denních dávek 250 mg/kg/den. Potkani tolerovali denní dávky 2 mg/kg/den, psi 2,5 mg/kg/den a opice 8 mg/kg/den bez škodlivých účinků. U velmi mladých potkanů bylo pozorováno při jedné dávce ramiprilu nevratné poškození ledvin.

Toxikologické studie reprodukce u potkana, králíka a opice neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti.

Fertilita nebyla zhoršená u samic ani u samců potkanů.

Podání ramiprilu samicím potkanů ve fetálním období a v období laktace způsobilo nevratné poškození ledvin (dilatace ledvinné pánvičky) u mláďat při denních dávkách 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo vyšších.

Rozsáhlé testování mutagenity s použitím několika testovacích systémů neprokázalo mutagenní ani genotoxické vlastnosti ramiprilu.

V souvislosti s amlodipinem:

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené v mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dnů a samice po dobu 14 dnů před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší, než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m^2). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besylátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka, stanovených dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení

hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let, v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky

Krosповidon

Hypromelosa

Mikrokrystalická celulóza

Glycerol-dibehenát

Egiramlon 5 mg/5 mg tvrdé tobolky

Tobolka (5 mg/5 mg)

Tělo a víčko tobolky

Brilantní modř FCF (E133)

Červeně allura AC (E129) - 0,0366 mg/tělo tobolky, 0,0244 mg/víčko tobolky

Oxid titaničitý (E171)

Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

90 tvrdých tobolek

V OPA/Al/PVC//Al blistrech, v papírové krabičce.

Upozornění:

Text na blistru je v cizím jazyce. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D
02-146 Varšava, Polsko

Souběžný dovozce:

Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/838/11-C/PI/034/21

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 3. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 3. 2022