

Sp. zn. sukls142599/2022
a k sp. zn. sukls150627/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Piramil Combi 5 mg/5 mg tvrdé tobolky
Piramil Combi 10 mg/5 mg tvrdé tobolky
Piramil Combi 5 mg/10 mg tvrdé tobolky
Piramil Combi 10 mg/10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 mg/5 mg tvrdé tobolky:

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje Červeň Allura AC (E129) 0,048 mg a méně než 23 mg sodíku.

10 mg/5 mg tvrdé tobolky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 10 mg a amlodipinum 5 mg (ve formě amlodipini besilas 6,95 mg).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje Červeň Allura AC (E129) 0,038 mg a méně než 23 mg sodíku.

5 mg/10 mg tvrdé tobolky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 5 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas 13,9 mg).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,25 mg azorubinu (E122) a méně než 23 mg sodíku.

10 mg/10 mg tvrdé tobolky:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 10 mg a amlodipinum 10 mg (ve formě amlodipini besilas 13,9 mg).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,64 mg azorubinu (E122) a méně než 23 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

5 mg/5 mg tvrdé tobolky:

Tvrdé želatinové tobolky typu Coni Snap, velikosti 2, s neoznačeným samouzavíracím uzávěrem, s neprůhledným fialovým tělem tobolky a neprůhledným fialovým víčkem, obsahující bílý až téměř bílý granulovaný prášek bez zápachu či téměř bez zápachu, bez mechanických nečistot.

10 mg/5 mg tvrdé tobolky:

Tvrdé želatinové tobolky typu Coni Snap, velikosti 0, s neoznačeným samouzavíracím uzávěrem, s neprůhledným tělem tobolky tělové barvy a neprůhledným fialovým víčkem, obsahující bílý až téměř bílý granulovaný prášek bez zápachu či téměř bez zápachu, bez mechanických nečistot.

5 mg/10 mg tvrdé tobolky:

Tvrdé želatinové tobolky typu Coni Snap, velikosti 0, s neoznačeným samouzavíracím uzávěrem, s neprůhledným tělem tobolky tělové barvy a neprůhledným víčkem kaštanové barvy, obsahující bílý až téměř bílý granulovaný prášek bez zápachu či téměř bez zápachu, bez mechanických nečistot.

10 mg/10 mg tvrdé tobolky:

Tvrdé želatinové tobolky typu Coni Snap, velikosti 0, s neoznačeným samouzavíracím uzávěrem, s neprůhledným tělem tobolky kaštanové barvy a neprůhledným víčkem kaštanové barvy, obsahující bílý až téměř bílý granulovaný prášek bez zápachu či téměř bez zápachu, bez mechanických nečistot.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Piramil Combi je indikován k léčbě hypertenze jako substituční léčba u pacientů, kteří byli adekvátně kontrolováni jednotlivými přípravky podávanými souběžně ve stejné dávce jako jsou v kombinaci, ale v samostatných tabletech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Piramil Combi je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak je adekvátně kontrolován samostatně podávanými jednokomponentními přípravky ve stejných dávkách jako doporučená dávka fixní kombinace.

Doporučená dávka je jedna tobolka příslušné síly přípravku denně.

Fixní kombinace není vhodná k iniciační terapii.

Je-li nutná úprava dávkování, má se provádět pouze s použitím jednosložkových přípravků, a po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci dávek přípravku Piramil Combi.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti léčení diuretiky

Opatrnost se doporučuje u pacientů léčených diuretiky, neboť u těchto pacientů se může vyskytnout deplece tekutin a/nebo solí. Je třeba monitorovat renální funkce a sérovou hladinu draslíku.

Porucha funkce jater

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

2,5 mg/2,5 mg tvrdé tobolky se doporučuje pouze u pacientů, kteří byli převedeni na 2,5 mg ramiprilu coby optimální udržovací dávku během titrace dávky ramiprilu.

V případě poruchy funkce jater může dojít k prodloužení eliminace amlodipinu. Přesná dávkovací doporučení týkající se amlodipinu nebyla stanovena, léčivý přípravek však má být u těchto pacientů podáván se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Za účelem nalezení optimální iniciační a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávka pro pacienta upravena individuálně samostatnou titrací dávek ramiprilu a amlodipinu (podrobnosti viz SPC přípravků obsahujících jednotlivé složky).

Denní dávka *ramiprilu* u pacientů s poruchou funkce ledvin se má řídit clearance kreatininu:

- pokud je clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není nutno upravovat iniciační dávku; maximální denní dávka je 10 mg;
- pokud je clearance kreatininu <60 ml/min a u hemodialyzovaných pacientů s hypertenzí, doporučuje se Piramil Combi pouze u pacientů, kteří byli převedeni na 2,5 mg nebo 5 mg ramiprilu jako optimální udržovací dávku při titraci dávky ramiprilu. U hemodialyzovaných pacientů by měl být léčivý přípravek podán několik hodin po provedení hemodialýzy.

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování *amlodipinu*.

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

Během léčby přípravkem Piramil Combi je třeba monitorovat renální funkce a sérovou hladinu draslíku. V případě zhoršení renálních funkcí je třeba podávání přípravku Piramil Combi ukončit a jeho složky mají být podávány samostatně v adekvátně upravených dávkách.

Starší pacienti

Vzhledem k vyšší pravděpodobnosti nežádoucích účinků mají být iniciační dávky ramiprilu nižší a následná titrace dávky má být pomalejší. Podávání přípravku Piramil Combi se nedoporučuje u velmi starých a slabých pacientů.

Starším pacientům je možno podávat obvyklé dávky amlodipinu, doporučuje se však opatrnost při zvyšování dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Piramil Combi se nedoporučuje k použití u dětí a dospívajících do 18 let věku vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

V současnosti dostupné údaje pro ramipril jsou popsány v bodech 4.8, 5.1, 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Piramil Combi má být užíván perorálně denně ve stejnou dobu s jídlem nebo mezi jídly. Tobolky se nesmí žvýkat či drtit. Tobolka se musí spolknout s dostatečným množstvím tekutiny (např. stolní vody). Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Vztahující se k ramiprilu:

- angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitoru nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIIRA))
- souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. Piramil Combi nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5)
- signifikantní bilaterální stenóza renální arterie anebo stenóza renální arterie v jediné funkční ledvině
- druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- pacienti s hypotenzí anebo s hemodynamicky nestabilními stavy.

Souběžné užívání přípravku Piramil Combi 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).

Vztahující se k amlodipinu:

- závažná hypotenze

- šok (včetně kardiogenního šoku)
- obstrukce odtokové části levé komory (např. stenóza aorty vysokého stupně)
- hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

Vztahující se k přípravku Piramil Combi:

- hypersenzitivita na amlodipin, deriváty dihydropyridinu, ramipril nebo na jakýkoli jiný inhibitor ACE (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vztahující se k ramiprilu

Zvláštní skupiny pacientů

Těhotenství

V těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory, jako je např. ramipril, ani antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRA). Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory/antagonisty AIIRA nepovažuje za zcela nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázanou bezpečností pro používání v době těhotenství. Jestliže je těhotenství prokázáno, musí být léčba ACE inhibitory/antagonisty AIIRA okamžitě ukončena, a pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Pacienti s vysokým rizikem hypotenze

- 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 je ACE inhibitor anebo diuretikum jako doprovodná léčba podáván poprvé anebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.

U následujících pacientů je třeba předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a je zapotřebí lékařský dohled včetně sledování krevního tlaku:

- pacienti se závažnou hypertenzí
- pacienti s dekompenzovaným městnavým selháním srdce
- pacienti s hemodynamicky významnou překážkou přítoku nebo odtoku v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
- pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční
- pacienti, kteří mají anebo u nichž může vzniknout deplece tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika)
- pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem
- pacienti podstupující velkou operaci nebo během anestézie látkami, které navozují hypotenzi.

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

- Přechodné nebo trvalé selhávání srdce po infarktu myokardu.
- Pacienti s rizikem srdeční anebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze.

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

Starší pacienti

Viz bod 4.2.

Operace

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

Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledovány funkce ledvin a popřípadě upravena dávka. 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 selháním srdce anebo po transplantaci ledviny.

Hypersenzitivita/Angioedém

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

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

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

V případě angioedému musí být ramipril vysazen.

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

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu (viz bod 4.8) byl hlášen intestinální angioedém. U takových pacientů se objevily bolesti břicha (s nauzeou nebo se zvracením anebo bez těchto příznaků).

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

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

Sledování elektrolytů: Hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byla pozorována hyperkalemie. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin, starších 70 let, s nekontrolovaným diabetem, při stavech jako dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidoza nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika a další léčivé látky zvyšující hladinu kalia (např. heparin, trimethoprim, kotrimoxazol známý též jako trimethoprim / sulfamethoxazol a zejména antagonisté aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu) se ale hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Sledování elektrolytů: 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 hyponatremie, je doporučeno pravidelně sledovat hladinu sodíku v séru.

Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně byla pozorována neutropenie/agranulocytóza, a také trombocytopenie a anémie, a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit možnou leukopenii. Častější kontroly jsou doporučeny v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří současně trpí kolagenózou (např. lupus erythematodes nebo sklerodermie) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Rozdíly mezi etniky

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

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnostiky kašle.

Pacienti léčení diuretiky

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.

Vztahující se k amlodipinu:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti se srdečním selháním

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV) byl ve skupině pacientů léčených amlodipinem hlášen vyšší výskyt plicního edému ve srovnání se skupinou užívající placebo (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.

Pacienti s poruchou funkce jater

Poločas amlodipinu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší; doporučené dávkování nebylo dosud stanoveno. 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 opatrnosti při zvyšování dávky (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Amlodipin lze u těchto pacientů používat v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Zvláštní upozornění týkající se pomocných látek

Přípravky Piramil Combi 5 mg/5 mg a 10 mg/5 mg obsahují Červeň Allura AC (E129), která může vyvolat alergické reakce.

Přípravky Piramil Combi 5 mg/10 mg a 10 mg/10 mg obsahují azorubin (E122), který může vyvolat alergické reakce.

Přípravek Piramil Combi obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vztahující se k ramiprilu:

Kontraindikované kombinace

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako je 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 užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Opatření pro použití

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium a další léčivé látky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, takrolimu, cyklosporinu a heparinu):

Může se vyskytnout hyperkalemie, proto se vyžaduje pečlivé sledování hladiny draslíku v séru.

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ramiprilem objevit hyperkalémie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání ramiprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Zvýšený výskyt hyperkalemie byl pozorován u pacientů užívajících inhibitory ACE a trimetoprim nebo trimethoprim v kombinaci s fixní dávkou sulfamethoxazolu (kotrimoxazolu). Proto není kombinace ramiprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru (viz bod 4.4).

Cyklosporin

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

Heparin

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

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).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron prostřednictvím inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu

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).

Vasopresorická sympatomimetika a další látky (např. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin), 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 vyšší. Hladiny lithia musí být sledovány.

Antidiabetika včetně inzulínu: Mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledovat hladinu glukózy v krvi.

Nesteroidní antiflogistika a kyselina acetylsalicylová: Je třeba očekávat snížení antihypertenzního účinku ramiprilu. Současné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení kalemie.

Léčivé přípravky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Při zahajování léčby je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Interakce s amlodipinem:

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Inhibitory CYP3A4: Souběžné použití amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může být příčinou výrazného vzestupu expozice amlodipinu. Klinické projevy těchto farmakokinetických změn mohou být u starších pacientů výraznější. Proto může být potřeba klinického sledování a úpravy dávky.

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.

Grapefruit a grapefruitová šťáva: Podávání amlodipinu s grapefrutem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zesílení hypotenzního účinku.

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 doporučeno se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Léčivé přípravky s antihypertenzním účinkem: Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku může zesilovat účinek jiných léčivých přípravků s antihypertenzním účinkem.

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 monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Cyklosporin: Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných skupin pacientů s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (průměrně 0 % až 40 %). Je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin: Současné opakované podávání dávky 10 mg amlodipinu spolu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se simvastatinem samotným. U pacientů léčených amlodipinem omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně.

Atorvastatin, digoxin nebo warfarin: V klinických interakčních studiích amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

Inhibitory mTOR (Mechanistic target rapamycin)

mTOR inhibitory, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý CYP3A inhibitor. Při souběžném použití mTOR inhibitorů může amlodipin zvýšit expozici mTOR inhibitorů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vztahující se k ramiprilu

Nedoporučuje se používat ramipril v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4) a používání ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Epidemiologické důkazy z hlediska rizika teratogenity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; přesto nelze vyloučit malé zvýšení rizika. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory nepovažuje za zcela nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem

pro používání v době těhotenství. Jestliže je těhotenství potvrzeno, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

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

Vztahující se k amlodipinu

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Použití v těhotenství se doporučuje pouze v případech, že neexistuje bezpečnější alternativa a pokud vlastní onemocnění představuje větší riziko pro matku a plod.

Kojení

Vztahující se k ramiprilu

Podávání ramiprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné dostatečné 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.

Vztahující se k amlodipinu

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 v kojení pokračovat nebo kojení ukončit nebo zda pokračovat v léčbě amlodipinem nebo zda ji vysadit, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie amlodipinem pro matku.

Fertilita

Vztahující se k amlodipinu

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 na potkanech byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí příhody (např. závrať, bolest hlavy, únava nebo nauzea) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů).

Může k tomu dojít především na začátku léčby anebo při převádění z jiných léčivých přípravků. Po užití první dávky nebo po následném zvýšení dávky se nedoporučuje několik hodin řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Ramipril

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby ramiprilem jsou zvýšená hladina draslíku v krvi, bolest hlavy, závratě, hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa, neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe, zánět gastrointestinálního traktu, zažívací potíže břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka zvláště makulopapulární, svalové křeče, myalgie, bolest na hrudi, únava. Mezi závažné nežádoucí účinky patří agranulocytóza, pancytopenie, hemolytická anemie, infarkt myokardu, angioedém, vaskulitida, bronchospasmus, akutní pankreatitida, selhání jater, akutní renální selhání, hepatitida, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom a erythema multiforme.

Amlodipin

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby amlodipinem jsou ospalost, závratě, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otoky kotníků, edém a únava. Mezi závažné nežádoucí účinky patří leukopenie, trombocytopenie, infarkt myokardu, atriální fibrilace, ventrikulární tachykardie, vaskulitida, akutní pankreatitida, hepatitida, angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Nežádoucí účinky pozorované během používání jednotlivých léčivých látek samostatně jsou uvedeny dle následujících skupin četností:

Velmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné $< 1/10000$

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	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,	

		zvýšení hladiny 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 somnolence	Změny nálady (včetně úzkosti), insomnie, deprese
	Vzácné	Stav zmatenosti	Zmatenost
	Není známo	Poruchy pozornosti	
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, závratě	Bolest hlavy, závratě, somnolence (zejména na počátku léčby)
	Méně časté	Vertigo, parestezie, ztráta chuti, porucha vnímání chuti	Třes, porucha vnímání chuti, synkopa, hypestezie, parestezie
	Vzácné	Třes, poruchy rovnováhy	
	Velmi vzácné		Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Mozková ischemie včetně ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorních ischemických atak, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálení, parosmie	Extrapyramidová porucha
Poruchy oka	Časté		Postižení zraku (včetně diplopie)
	Méně časté	Postižení zraku (včetně rozmazaného vidění)	
	Vzácné	Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté		Tinnitus
	Méně časté	Postižení sluchu, tinnitus	
Srdeční poruchy	Časté		Palpitace
	Méně časté	Ischemie myokardu včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace,	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)

		periferní edém	
	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	Neproductivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Dyspnoe
	Méně časté	Bronchospasmus včetně zhoršení bronchiálního astmatu, nazální překrvení	Rinitida, kašel
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zánět gastrointestinálního traktu, zažívací obtíže, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	Nauzea, bolest břicha, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)
	Méně časté	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním koncem), 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, poškození jaterních buněk	
	Velmi vzácné		Žloutenka*, hepatitida*, zvýšené hladiny jaterních enzymů*
	Není známo	Akutní selhání jater,	

		cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním koncem)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, hlavně makulopapulární	
	Méně časté	Angioedém; velmi výjimečně může mít obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální konec; svědění, hyperhidróza	Alopecie, purpura, změny zabarvení kůže, hyperhidróza, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka
	Vzácné	Exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	
	Velmi vzácné	Fotosenzitivní reakce	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatická dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spasmy, myalgie	Otoky kotníků, svalové křeče
	Méně časté	Artralgie	Artralgie, myalgie, bolesti 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	Velmi časté		Otoky

aplikace			
	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

Ve spojení s ramipilem

Pediatrická populace

Bezpečnost ramiprilu byla sledována u 325 dětí a dospívajících ve věku 2-16 let během 2 klinických studií. Zatímco povaha a závažnost nežádoucích účinků jsou podobné jako u dospělých, frekvence těchto onemocnění je u dětí vyšší:

Tachykardie, nazální kongesce a rinitida, "časté" (tj. $\geq 1 / 100$ až $< 1/10$) u pediatrické a "méně časté" (tj. $\geq 1 / 1\,000$ až $< 1/100$) u dospělé populace.

Zánět spojivek "časté" (tj. $\geq 1 / 100$ až $< 1/10$) u pediatrické a "vzácné" (tj. $\geq 1 / 10\,000$ až $< 1/1\,000$) u dospělé populace.

Tremor a kopřivka „méně časté“ (tj. $\geq 1 / 1\,000$ až $< 1/100$) u pediatrické populace a "vzácné" (tj. $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) u dospělé populace.

Celkový bezpečnostní profil ramiprilu u pediatrických pacientů se významně neliší od bezpečnostního profilu u dospělých.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Vztahující se k ramiprilu:

Příznaky

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit výrazná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů a selhání ledvin.

Léčba

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa1-adrenergických agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou obtížně odstraňuje z krevního oběhu.

Vztahující se k amlodipinu:

U lidí jsou zkušenosti se záměrným předávkováním omezené.

Příznaky

Dostupné údaje ukazují, že velké předávkování může vyvolat rozsáhlou periferní vasodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Hlášena byla významná a pravděpodobně dlouhodobá systémová hypotenze až šok, a dokonce i šok s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí včetně častého sledování funkce srdce a respiračního systému, zvednutí končetin a kontroly cirkulujícího objemu tekutin a výdeje moči. K obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku může napomoci některá z vasokonstrikčních látek, pokud není jejich použití kontraindikováno. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

V některých případech může být přínosný výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje rozsah absorpce amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na proteiny krevní plazmy, dialýza pravděpodobně nemá 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 dipeptidyl-karboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a v 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 pacientů černé pleti (afrokaribská populace) s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u pacientů jiné barvy pleti.

Farmakodynamické účinky

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferního arteriálního odporu. 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 kompenzatorního zvýšení 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 a 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 rebound vzestup krevního tlaku.

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 známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro 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, dvojitě 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. Střední i vysoká dávka ramiprilu vykazaly významné snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku u dětí s potvrzenou hypertenzí.

Tento účinek nebylo možné pozorovat během 4týdenní dávky zvyšující, randomizované, dvojitě zaslepené studie u 218 pediatrických pacientů ve věku mezi 6-16 lety (75 % s primární hypertenzí), kdy následně byl přípravek vysazen. Oba krevní tlaky, systolický i diastolický, vykazaly nízký rebound fenomén, ale statisticky nevýznamný návrat k základní hodnotě, při všech třech velikostech zkoušené dávky [nízká dávka (0,625 mg – 2,5 mg); střední dávka (2,5 mg – 10 mg); vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] v závislosti na tělesné hmotnosti. Ramipril nevykázal lineární odpověď na dávku u studované pediatrické populace.

Mechanismus účinku amlodipinu:

Amlodipin je inhibitory transportu kalciových iontů ze skupiny dihydropyridinů (blokátorem pomalých kalciových kanálů neboli antagonistou kalciových iontů) a inhibuje transmembránový přestup kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cév.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu spočívá v jeho přímém relaxačním účinku na hladké svalstvo cév.

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nedochází po jeho podání k akutní hypotenzii.

Amlodipin nebyl spojován se žádným nežádoucím metabolickým účinkem na lipidy ani se změnami jejich plazmatických koncentrací a je vhodný k použití 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 klasifikace NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE), navržená pro hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy III–IV podle klasifikace NYHA a léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory ACE, ukázala, že podání amlodipinu nevedlo ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbiditu u pacientů se srdečním selháním.

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

Studie léčby v prevenci infarktu myokardu (ALLHAT)

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

Celkem 33 357 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 IM nebo CMP v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie), nebo jiné dokumentované aterosklerotické onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 3,5 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovanou na EKG či echokardiografií (20,9 %), současné kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních příhod ICHS 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 (ve věku 6 let a starších)

Ve studii zahrnující 268 dětí ve věku 6-17 let s převážně sekundární hypertenzí bylo prokázáno, že dávky amlodipinu 2,5 mg i 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 morbidity a mortality v dospělosti nebyla rovněž vyhodnocena.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Piramil Combi u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

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 za 2–4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Distribuce

Vazba ramiprilu na proteiny krevní plazmy je přibližně 73 % a v případě ramiprilátu je to přibližně 56 %.

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 pomalou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po opakovaných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13–17 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.

Kojení

Při jednorázové perorální dávce ramiprilu je hladina ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléku nedetekovatelná. Účinek opakovaných dávek však není znám.

Ostatní zvláštní skupiny pacientů:

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

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

Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

U pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální

koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od koncentrací u pacientů s normální funkcí jater.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil ramiprilu byl studován u 30 pediatrických pacientů s hypertenzí od 2 do 16 let věku s tělesnou hmotností ≥ 10 kg. Po podání dávek 0,05 až 0,2 mg/kg se ramipril rychle a rozsáhle metabolizoval na ramiprilát. Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu bylo dosaženo během 2-3 hodin.

Clearance ramiprilátu vysoce korelovala s logaritmem tělesné hmotnosti ($p < 0,01$) i s dávkou ($p < 0,001$).

Clearance i distribuční objem se zvyšoval se zvyšujícím se věkem dětí u každé dávkové skupiny.

Dávky 0,05 mg/kg u dětí dosahovaly srovnatelné úrovně expozice jako u dospělých léčených ramiprilem v dávce 5 mg. Při dávkách 0,2 mg/kg byla u dětí úroveň expozice vyšší, než odpovídá maximální doporučené dávce 10 mg na den u dospělých.

Amlodipin:

Absorpce, distribuce a vazba na bílkoviny

Po perorálním podání terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován a maximálních hladin v krvi je dosaženo za 6–12 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost byla odhadnuta na 64 až 80 %.

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie in vitro ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je vázáno na proteiny krevní plazmy.

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas je asi 35–50 hodin a odpovídá dávkování jednou denně. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech, močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a ze 60 % ve formě metabolitů.

Použití při poruše 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 40-60 %.

Použití u starších pacientů

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob podobná. Clearance amlodipinu se snižuje, a tím dochází ke zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu u starších pacientů. Zvýšení AUC a eliminačního poločasu u pacientů s městnavým srdečním selháním odpovídalo očekávaným hodnotám v této věkové skupině pacientů.

Pediatrická populace

Farmakokinetická studie byla provedena se 74 hypertenzními dětmi ve věku 1-17 let (z toho 34 pacientů bylo ve věku 6-12 let a 28 pacientů ve věku 13-17 let), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, buď v jedné či dvou dávkách denně. U dětí ve věku 6 až 12 let 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 pozorována velká variabilita v expozici amlodipinu mezi jedinci. Existují pouze omezené údaje pro děti ve věku do 6 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vztahující se k ramiprilu:

Bylo zjištěno, že perorální podání ramiprilu nevede k akutní toxicitě 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 nevratné poškození ledvin po podání jedné dávky ramiprilu.

Toxikologické studie reprodukce u potkana, králíka a opice neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti. Fertilita nebyla u potkanů zhoršená u samic ani u samců.

Podání ramiprilu samicím potkanů ve fetálním období a v období laktace způsobilo nevratné poškození ledvin (dilatace ledvinové 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.

Vztahující se k amlodipinu:

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly oddálení nástupu porodu, prodloužení porodu a snížené přežívání mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších, než jsou maximální doporučené dávky u člověka ve vztahu na mg/kg.

Narušení fertility

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg ve vztahu na mg/m²). V jiné studii u potkanů byli samci léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u lidí ve vztahu na mg/kg a byl zaznamenán pokles plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu a zároveň pokles hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Karcinogeneze, mutagenese

U potkanů a myši léčených amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly dávkovou hladinu 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyl zjištěn důkaz karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná* než maximální doporučená klinická dávka 10 mg ve vztahu na mg/m²) se blížila maximální tolerované dávce u myši, ale nikoli u potkanů. Studie mutagenity neodhalily žádné příslušné účinky na geny nebo chromozomy.

*Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolky:

Krospovidon

Hypromelosa

Mikrokrystalická celulóza

Glycerol-dibehenát

5 mg/5 mg tvrdé tobolky

Víčko a tělo tobolky:

Brilantní modř FCF (obsahuje sodík) (E133)

Červeň Allura AC (obsahuje sodík) (E129)
Oxid titaničitý (E171)
Želatina

10 mg/5 mg tvrdé tobolky

Tělo tobolky:
Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Želatina

Víčko tobolky:

Brilantní modř FCF (obsahuje sodík) (E133)
Červeň Allura AC (obsahuje sodík) (E129)
Oxid titaničitý (E171)
Želatina

5 mg/10 mg tvrdé tobolky

Tělo tobolky:
Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Želatina

Víčko tobolky:

Indigokarmín (obsahuje sodík) (E132)
Azorubin, carmoisine (obsahuje sodík) (E122)
Oxid titaničitý (E171)
Želatina

10 mg/10 mg tvrdé tobolky

Víčko a tělo tobolky:
Indigokarmín (obsahuje sodík) (E132)
Azorubin, carmoisine (obsahuje sodík) (E122)
Oxid titaničitý (E171)
Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10, 20, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek v Al/OPA/Al/PVC blistrech v papírové krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Piramil Combi 5 mg/5 mg: 58/361/12-C

Piramil Combi 10 mg/5 mg: 58/362/12-C

Piramil Combi 5 mg/10 mg: 58/363/12-C

Piramil Combi 10 mg/10 mg: 58/364/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 5. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 4. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2022