

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Triasyn 2,5/2,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Triasyn 5/5 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje felodipinum 2,5 mg a ramiprilum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 52 mg laktosy.

Jedna tableta obsahuje 2,50 mg glyceromakrogol-hydroxystearát (polyoxyethylenovaný hydrogenovaný ricinový olej).

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje felodipinum 5 mg a ramiprilum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 51,5 mg laktosy.

Jedna tableta obsahuje 5,00 mg glyceromakrogol-hydroxystearát (polyoxyethylenovaný hydrogenovaný ricinový olej).

.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Triasyn 2,5/2,5 mg: kulaté bikonvexní tablety s řízeným uvolňováním, meruňkové barvy, na jedné straně vyraženo H nad OD a na druhé 2.5.

Triasyn 5/5 mg: kulaté bikonvexní tablety s řízeným uvolňováním, červenohnědé barvy, na jedné straně vyraženo H nad OE a na druhé 5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze v případě, že monoterapie není dostatečně účinná (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).
Triasyn není lékem volby u primárního hyperaldosteronismu.

Přípravek Triasyn je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka přípravku pro dospělé (včetně starších pacientů) je 1 tableta přípravku Triasyn 2,5/2,5 mg jednou denně. Po dvou až čtyřech týdnech léčby může být dávka zvýšena na 1 tabletu přípravku Triasyn 5/5 mg jednou denně. Maximální denní dávka přípravku Triasyn jsou 2 tablety přípravku Triasyn 5/5 mg jednou denně.

Doporučení pro další skupiny pacientů:

- *pacienti léčení diuretiky*: je nutné dočasně přerušit léčbu diuretikem(y), nebo alespoň snížit dávku 2 až 3 dny před zahájením léčby přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg. Pokud to není možné, je nutné zahájit léčbu ramipilem v dávce 1,25 mg denně a postupně zvýšit dávku ramiprilu na 2,5 mg denně. Teprve potom zahájit léčbu přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg.
- *pacienti s deplecí tekutin a natria*: je nutné zahájit léčbu ramipilem 1,25 mg denně a postupně zvýšit dávku ramiprilu na 2,5 mg denně. Teprve potom zahájit léčbu přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg.
- *pacienti s těžkou hypertenzí, nebo pacienti, u kterých představuje hypotenze závažné riziko* (např. pacienti s významnou stenózou koronárních a mozkových cév): je nutné zahájit léčbu ramipilem 1,25 mg denně a postupně zvýšit dávku ramiprilu na 2,5 mg denně. Teprve potom zahájit léčbu přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).
- *pacienti s poruchou funkce ledvin*:
 - při clearance kreatininu 20 až 50 ml/min je nutné zahájit léčbu ramipilem 1,25 mg denně a postupně zvýšit dávku ramiprilu na 2,5 mg denně. Teprve potom zahájit léčbu přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg. Nesmí být překročena denní dávka ramiprilu 5 mg.
 - při clearance kreatininu menší než 20 ml/min a u dialyzovaných pacientů nejsou s podáváním ramiprilu zkušenosti.
- *pacienti s těžkou poruchou funkce jater*: u těchto pacientů nejsou s podáváním přípravku Triasyn zkušenosti. Protože ramipril i felodipin jsou metabolizovány v játrech, doporučuje se zahájit léčbu nízkou dávkou felodipinu nebo ramiprilu při pečlivém lékařském dohledu pacienta. Maximální denní dávka u těchto pacientů je 2,5 mg ramiprilu.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje. Přípravek Triasyn není určen pro podávání dětem a dospívajícím do 18 let.

Způsob podání

Potahované tablety se polykají celé a je nutné je dostatečně zapít vodou. Potahované tablety se nesmějí pūlit, drtit ani kousat. Tablety lze užívat na lačno nebo po lehkém jídle s nízkým obsahem tuků a sacharidů.

4.3 Kontraindikace

Přípravek nesmí být použit:

- u pacientů s hypersenzitivitou na felodipin (či jiné dihydropyridiny), ramipril, jiný ACE (angiotenzin-konvertující enzym) inhibitor či kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- u pacientů s angioneurotickým edémem (angioedémem) v anamnéze,
- souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. ACE inhibitor nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5),
- v případě hemodynamicky nestabilního stavu pacienta: kardiovaskulární šok, neléčené srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda,
- u pacientů s hemodynamicky významnou obstrukcí srdeční chlopně,
- u pacientů s dynamickou obstrukcí výtokového traktu levé komory,
- u pacientů s AV blokem II. nebo III. stupně,
- u pacientů se závažnou poruchou funkce jater,
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 20 ml/min), pacientů na dialýze a pacientů s hemodynamicky významnou stenózou renálních tepen,

- u pacientů s diabetickou nefropatií, kteří jsou zároveň léčeni blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIARs),
- v těhotenství,
- při kojení,
- současné užívání přípravku Triasyn s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s onemocněním diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1),

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Angioedém

Při vzniku angioedému během léčby ACE inhibitory je nutné okamžité ukončení podávání přípravku. Angioedém může postihnout jazyk, záklopku hrtanovou nebo hrtan, a proto může vyžadovat rychlou lékařskou pomoc.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hrtanové záklopky nebo hrtanu. Akutní léčba život ohrožujícího edému by měla zahrnovat mj. okamžité subkutánní podání adrenalinu 1:1000 (0,3 až 0,5 ml) nebo pomalou intravenózní injekci adrenalinu 1 mg/ml (podle pokynů k ředění) a monitorování EKG a TK. Doporučuje se pacienta hospitalizovat a sledovat po dobu alespoň 12 až 24 hodin. Propuštění je možné pouze za předpokladu, že došlo k úplnému odeznění příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl hlášen vznik intestinálního angioedému. Projevoval se jako abdominální bolest (s nauzeou nebo zvracením nebo bez těchto příznaků). V některých případech neměli pacienti lícni angioedém v anamnéze a hladina C1-esterázy byla v normě. Angioedém byl diagnostikován na základě vyšetření břicha počítačovou tomografií, ultrazvukem nebo při operačním výkonu a symptomy odezněly po ukončení léčby ACE inhibitory. Intestinální angioedém by měl být zahrnut do diferenciální diagnózy pacientů léčených ACE inhibitory, u kterých se objeví abdominální bolesti.

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.

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 ACE inhibitoru. Léčbu ACE inhibitorem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

U černošských pacientů léčených ACE inhibitory byla při srovnání s ostatními populacemi hlášena vyšší incidence výskytu angioedému.

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 (ACEI) a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Renální funkce

Doporučuje se monitorovat renální funkce, zvláště v prvních týdnech léčby ACE inhibitory. Zvláště pečlivě je třeba monitorovat pacienty:

- s aktivovaným systémem renin-angiotenzin
- se současným srdečním selháním

- s renovaskulární chorobou (u pacientů s hemodynamicky významnou jednostrannou stenózou renální artérie může znamenat i jen mírný vzestup sérového kreatininu nefunkčnost jedné ledviny)
- s renální insuficiencí
- s transplantovanou ledvinou

Dávkování u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 20-60 ml/min) a pacientů užívajících diuretika odpovídá dávkování příslušných monokomponentních přípravků.

Monitorování elektrolytů: Hyperkalemie

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Proteinurie

Může se objevit zvláště u pacientů s existujícím poškozením funkce ledvin nebo u pacientů užívajících relativně vysoké dávky ACE inhibitorů.

Renovaskulární hypertenze/renální arteriální stenóza

U pacientů s renovaskulární hypertenzí a již preexistující bilaterální renální arteriální stenózou nebo stenózou artérie do jediné ledviny, kteří byli léčeni ACE inhibitory, existuje zvýšené riziko vzniku závažné hypotenze a ledvinné nedostatečnosti. I při malé změně kreatininu v séru může dojít ke ztrátě funkce ledvin, a to i u pacientů s jednostrannou renální arteriální stenózou.

S podáváním přípravku Triasyn pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Monitorování elektrolytů/hyponatremie

Při léčbě přípravkem Triasyn je nutné pečlivě monitorovat hladinu sodíku v séru.

Porucha funkce jater

Vzácně je užívání ACE inhibitorů spojováno se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a rozvine se do fulminantní jaterní nekrózy a v některých případech dochází k úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající ACE inhibitory, u kterých se objeví žloutenka nebo významné zvýšení hladiny jaterních enzymů, musí přestat užívat ACE inhibitory a jejich stav musí být sledován.

S podáváním přípravku Triasyn pacientům s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti. Protože se obě léčivé látky metabolizují v játrech, doporučuje se zahájit léčbu nízkou dávkou felodipinu nebo ramiprilu během hospitalizace pacienta.

Dávkování u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater má odpovídat dávkování monokomponentních přípravků.

Operace/anestézie

Během velkých operací nebo při podávání anestetik, o nichž je známo, že snižují krevní tlak, může dojít k hypotenzi. Pokud se vyskytne hypotenze, je třeba ji upravit zvýšením objemu cirkulujících tekutin.

Aortální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Opatrnosti při podávání ACE inhibitorů je třeba u pacientů s hemodynamicky relevantní překážkou přítoku nebo odtoku do/z levé srdeční komory (např. stenóza aortální či mitrální chlopně, obstrukční kardiomyopatie). Zvláštní lékařský dohled je zapotřebí při zahájení léčby.

Symptomatická hypotenze

U některých pacientů, zejména u pacientů s poškozením srdce (s renální insuficiencí nebo bez ní) léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, s hyponatremií nebo omezenou funkcí ledvin se po

úvodní dávce může objevit symptomatická hypotenze. Proto je možné podávat přípravek Triasyn těmto pacientům pouze po zvláštním uvážení a po opatrné titraci dávek jednotlivých monokomponent zvlášť. Přípravek Triasyn může být podáván pouze pacientům se stabilním oběhem (viz bod 4.3). U hypertenzních pacientů bez srdeční a ledvinové nedostatečnosti může dojít k hypotenzi, především u pacientů se sníženým krevním objemem z důvodu užívání diuretik, omezení příjmu solí, průjmu nebo zvracení.

Pacienti, u kterých by mohlo existovat riziko nežádoucího velkého poklesu krevního tlaku (např. pacienti s koronární nebo cerebrovaskulární nedostatečností) by měli být léčeni ramipilem a felodipinem ve volné kombinaci. Až bude dosaženo uspokojivé a stabilní kontroly krevního tlaku při dávkách ramiprilu a felodipinu, které odpovídají dávkám v přípravku Triasyn, může být pacient převeden na tuto kombinaci. V některých případech může felodipin zapříčinit hypotenzi s tachykardií, která může zhoršit anginu pectoris.

Neutropenie/agranulocytóza

Užívání přípravku Triasyn může vyvolat agranulocytózu a neutropenii. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují rovněž při užívání jiných ACE inhibitorů, vzácně u pacientů bez dalších komplikací, častěji ale u pacientů s určitým stupněm poškození ledvin, především pokud se vyskytuje ve spojení s kolagenním cévním onemocněním (např. systémový lupus erythematoses, sklerodermie) a s léčbou imunosupresivy. U pacientů s kolagenními cévními onemocněními, zvláště při spojení s poškozením funkce ledvin, je třeba monitorovat počet bílých krvinek. Neutropenie a agranulocytóza jsou po vysazení léčby ACE inhibitory reverzibilní. Pokud se objeví příznaky jako je horečka, otok mizních uzlin a/nebo zánět v krku v průběhu léčby přípravkem Triasyn, je třeba konzultovat léčbu s ošetřujícím lékařem a provést ihned kontrolu krevního obrazu.

Kašel

V průběhu léčby ACE inhibitory se může objevit suchý kašel, který odezní po vysazení léčby.

Souběžná léčba ACE inhibitory a antidiabetiky

Souběžná léčba ACE inhibitory a antidiabetiky (insulin a perorální antidiabetika) může vést k zvýšení hypoglykemického efektu a k riziku hypoglykemie. Tento efekt se objevuje především na začátku léčby a u pacientů s poškozenou funkcí ledvin.

Felodipin je metabolizován CYP3A4, proto je nutno vyhnout se kombinaci s přípravky, které jsou silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4. Ze stejného důvodu je třeba vyvarovat se požívání grapefruitové šťávy (viz bod 4.5).

Lithium

Kombinace ACE inhibitorů a lithia není doporučena (viz bod 4.5).

LDL-aferéza

Současná léčba ACE inhibitory a použití mimotělního oběhu, při kterém dochází ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, může vést ke vzniku závažných anafylaktických reakcí, a je tedy nutné ji vyloučit. K těmto postupům patří dialýza nebo hemofiltrace na některých vysokopropustných membránách (např. polyakrylonitrilové) a aferéza lipoproteinů o nízké hustotě s dextransulfátem.

Desenzibilizační léčba

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů může dojít ke zvýšení pravděpodobnosti výskytu a k mnohem závažnějšímu průběhu anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na hmyzí jed (např. včelí a vosí bodnutí).

Etnické rozdíly

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů je i ramipril podstatně méně účinný na snížení krevního tlaku u černošské populace než u ostatních populací, pravděpodobně proto, že u černošské hypertenzní populace je vyšší prevalence nízké hladiny reninu.

Děti, pacienti s clearance kreatininu nižší než 20 ml/min a pacienti na dialýze

S podáváním přípravku Triasyn těmto skupinám pacientů nejsou žádné zkušenosti. Přípravek Triasyn by těmto skupinám pacientů neměl být podáván.

Zbytnění dásní

U pacientů užívajících felodipin byly hlášeny případy mírného zbytnění dásní se zřetelnou gingivitidou/periodontitidou. Zbytnění lze předejít či odstranit důslednou zubní hygienou.

Těhotenství

V těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory, jako například ramipilem, nebo antagonisty receptorů pro angiotenzin II (AIIRA). Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory/AIIRA nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory/AIIRA okamžitě ukončena, a pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

Hydrogenricinomakrogol

Tento přípravek obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát (polyoxyethylenovaný hydrogenovaný ricinový olej), který může způsobit podráždění žaludku a průjem.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

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

Léčba ramipilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin od poslední dávky sakubitril/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky přípravku Triasyn.

Kombinace, které se nedoporučují:

Draselné soli, kalium šetřící diuretika a další léčivé přípravky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi: je třeba očekávat zvýšenou koncentraci draslíku v séru, která může být závažná. Pečlivé monitorování hladiny draslíku v séru je vyžadováno při současném podávání kalium šetřících diuretik (např. spironolaktonu, amiloridu nebo triamterenu), draselných solí nebo dalších léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi.

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitory 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 ACE inhibitorů 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. Proto není kombinace ACE inhibitorů s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin

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

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).

Felodipin je substrátem isoenzymu CYP 3A4 cytochromu P450. Přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A4, budou mít i velký vliv na koncentraci felodipinu v plazmě.

Mezi přípravky, které podporují metabolismus felodipinu indukcí CYP 3A4, patří karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, barbituráty a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Během souběžného podávání felodipinu s karbamazepinem, fenytoinem a fenobarbitalem poklesla AUC o 93 % a $C_{\max}$ o 82 %. Podobný efekt lze očekávat při užívání třezalky tečkované. Je třeba vyvarovat se kombinace s induktory CYP 3A4.

K silným inhibitorům CYP 3A4 patří fungicidní azoly, makrolidová antibiotika, telithromycin a inhibitory HIV proteázy. Při současném užívání felodipinu a itakonazolu vzrostla $C_{\max}$ 8krát a AUC 6krát. Během konkomitantní léčby felodipinem s erythromycinem vzrostla $C_{\max}$ a AUC přibližně 2,5krát. Kombinaci se silnými inhibitory CYP 3A4 by mělo být zamezeno.

Grapefruitová šťáva inhibuje CYP 3A4. Při současném podávání felodipinu a grapefruitové šťávy vzrostla $C_{\max}$ a AUC přibližně 2krát. Je třeba se této kombinaci vyvarovat.

- Lithium

Vylučování lithia může být při současném podávání sníženo vlivem ACE inhibitorů, což vede ke zvýšení toxicity lithia. Plazmatické koncentrace lithia proto musí být monitorovány. Kombinace ACE inhibitorů a lithia není doporučena.

Kombinace, kde je třeba zvýšené opatrnosti při současném podávání:

- Antihypertenziva a jiné látky snižující TK (např. nitráty, antipsychotika, narkotika, anestetika)
V kombinaci s přípravkem Triasyn je nutné očekávat potenciaci hypotenzního účinku.

- Allopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a jiné látky, které ovlivňují krevní obraz

Zvýšená pravděpodobnost hematologických nežádoucích účinků.

- Nestteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSAID)

Lze očekávat snížení účinku ramiprilu. Současné podávání NSAID a ACE inhibitorů může zvyšovat riziko poškození funkce ledvin a zvyšovat kalemii.

- Vasopresorická sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinnost přípravku Triasyn. Doporučuje se pečlivě monitorovat TK.

- Insuliny, metformin, sulfonylurea

Současná léčba ACE inhibitory a antidiabetiky může zesílit hypoglykemizující efekt s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se může objevit především na začátku léčby.

- Theofylin

Současné podávání felodipinu a perorálního theofylinu snižuje absorpci theofylinu přibližně o 20 %. Toto má pravděpodobně malý klinický význam.

- Takrolimus

Felodipin může zvyšovat koncentraci takrolimu. Pokud se podávají současně, sérová koncentrace takrolimu by měla být sledována. Může být nutné upravit dávkování takrolimu.

- Heparin

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

- Soli

Zvýšení příjmu solí z potravy může zeslabit antihypertenzní účinek přípravku Triasyn.

- Alkohol

Zvýšená vazodilatace. Může být zesílen antihypertenzní účinek přípravku Triasyn.

- DPP-IV inhibitory (např. vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin a linagliptin)

Zvýšené riziko angioedému je možné u pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky obsahující DPP-IV inhibitory. Opatrnost je zapotřebí na začátku léčby (viz bod 4.4).

- Inhibitory mTOR

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

- Inhibitory neprilysinu (NEP)

Zvýšené riziko angioedému bylo hlášeno při současném podávání ACE inhibitorů a NEP inhibitoru, jako např. racekadotrilu (viz bod 4.4).

- Sakubitril/valsartan

Současné užívání ACE inhibitorů se sakubitril/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání přípravku Triasyn v průběhu celého těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Blokátory kalciových kanálů (felodipin) mohou inhibovat kontrakce dělohy během porodu. Skutečný důkaz prodloužení termínu porodu po plné délce těhotenství chybí. Riziko hypoxie plodu může nastat, pokud je matka hypotenzní a prokrvení uteru je slabší kvůli redistribuci krve v důsledku periferní vazodilatace. Při pokusech na zvířatech mají blokátory kalciových kanálů embryotoxické a/nebo teratogenní účinky, projevující se především distálními malformacemi skeletu u jednotlivých živočišných druhů.

Náležité dobře kontrolované studie podávání ramiprilu nebyly u lidí provedeny. ACE inhibitory procházejí placentou a mohou při podávání těhotným způsobovat fetální a neonatální morbiditu a mortalitu.

Pokud jde o riziko teratogenity, epidemiologický důkaz po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyl přesvědčivý, přesto nelze vyloučit malé zvýšení rizika. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena. Pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům/ antagonistům receptorů pro angiotensin II (AIIRA) v době druhého a třetího trimestru způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížení funkcí ledvin, oligohydramnion, zpomalení osifikace lebečních kostí) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud je ACE inhibitor užíván od druhého trimestru těhotenství, je doporučeno provést ultrazvukové vyšetření funkcí ledvin a lebky. Novorozenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být pečlivě sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie a hyperkalemie (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Felodipin je vylučován do mateřského mléka.

Vzhledem k nedostatku informací o používání ramiprilu během kojení (viz bod 5.2) se přípravek Triasyn nesmí užívat a je upřednostňována alternativní léčba s lépe prokázaným bezpečnostním profilem při kojení, a to hlavně v případě novorozců nebo předčasně narozených dětí (viz bod 4.3)

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. závrať nebo pocit omámenosti v důsledku snížení TK) mohou ovlivnit schopnost koncentrace a rychlé reakce a představují riziko pro pacienty, kteří mají řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující seznam nežádoucích účinků a jejich četností je založen na zkušenostech s podáváním v monoterapiích v obvyklých dávkách, stanovených v klinických studiích a po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů, podle klesající četnosti výskytu a podle závažnosti.

Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ve spojitosti s felodipinem:

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Hypersenzitivní reakce, angioedém, horečka
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					Hyperglykemie
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy	Závrať, parestézie		
<i>Srdeční poruchy</i>	Periferní edém		Tachykardie, palpitace	Synkopa	
<i>Cévní poruchy</i>		Zrudnutí	Hypotenze		

<i>Gastrointestinální poruchy</i>			Nauzea, bolest břicha	Zvracení	Gingivální hyperplazie, gingivitida
<i>Porucha jater a žlučových cest</i>					Zvýšení jaterních enzymů
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>			Vyrážka, pruritus	Kopřivka	Fotosenzitivní reakce, leukocytoklastická vaskulitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				Artralgie, myalgie	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					Polakisurie
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				Impotence/sexuální dysfunkce	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			Únava		

Následující nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ve spojitosti s ramipilem:

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Eosinofilie	Pokles počtu bílých krvinek (včetně neutropenie nebo agranulocytózy), pokles počtu červených krvinek, pokles hladiny hemoglobinu, pokles počtu krevních destiček		Selhání funkce kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anemie
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšení antinukleárních protilátek
<i>Endokrinní poruchy</i>					Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického

					hormonu (SIADH)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Anorexie, pokles chuti k jídlu			Snížení hladiny sodíku v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Depresivní nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	Stav zmatenosti		Poruchy pozornosti
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, závrať	Vertigo, parestezie, ageuzie, dysgeuzie	Tremor, poruchy rovnováhy		Mozková ischemie, včetně ischemické mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické dovednosti, pocit pálení, parosmie
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy zraku včetně rozmazaného vidění	Konjunktivitida		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Zhoršení sluchu, tinitus		
<i>Srdeční poruchy</i>		Ischemie myokardu včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém			
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze, pokles ortostatického krevního tlaku, synkopa	Zrudnutí	Vaskulární stenóza, hypoperfuze, vaskulitida		Raynaudův fenomén
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Neproductivní suchý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Bronchospasmu s včetně zhoršení astmatu, nazální kongesce			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Gastrointestinální zánět,	Pankreatitida (velmi ojediněle)	Glositida		Aftózní stomatitida

	poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	byly v souvislosti s ACE inhibitory hlášeny fatální případy), zvýšení pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva, bolest horní poloviny břicha včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech			
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Zvýšení jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	Cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození		Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (ve velmi výjimečných případech s fatálním výsledkem)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Vyrážka, zejména makulopapulózní	Angioedém (velmi ojediněle může mít obstrukce dýchacích cest ve spojitosti s angioedémem fatální průběh), pruritus, hyperhidróza	Exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	Fotosenzitivní reakce	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém, pemfigus, zhoršení psoriázy, psoriasiformní dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní erytém nebo exantém, alopecie
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Svalové spazmy, myalgie	Artralgie			
<i>Poruchy ledvin a</i>		Poškození ledvin včetně akutního			

<i>močových cest</i>		selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zhoršení již existující proteinurie, zvýšení hladiny močovin v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi			
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		Přechodná erektilní impotence, pokles libida			Gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest na hrudi, únava	Pyrexie	Astenie		

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

Symptomy

Předávkování může vyvolat závažnou periferní vazodilataci doprovázenou výraznou hypotenzí, bradykardií, šokem, poruchou elektrolytové rovnováhy a selháním ledvin.

Léčba předávkování

Zahájit primární detoxikaci organismu, např. výplachem žaludku, podáním adsorpčního uhlí a/nebo síranu sodného (pokud možno v průběhu 30 minut po předávkování). V případě hypotenze podat α_1 -adrenergní sympatomimetikum, uvážít podání angiotenzinu II a nahradit chybějící objem tekutin a elektrolytů. Bradykardii či rozsáhlé vagové reakce lze léčit podáním atropinu.

Nejsou známy údaje o účinnosti forsírované diurézy, změně pH v moči, hemofiltrace nebo dialýzy na urychlení eliminace ramiprilu nebo ramiprilátu. Pokud by však přesto bylo zvažováno použití dialýzy nebo hemofiltrace, viz také bod 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů.

ATC kód: C09BB05

Fixní kombinace blokátoru kalciového kanálu a ACE inhibitoru

Felodipin (blokátor kalciového kanálu) i ramipril (ACE inhibitor) snižují TK vazodilatací, ale jejich mechanismus účinku je komplementární; felodipin dilatuje arterioly a ramipril dilatuje artérie a vény. Vazodilatace a snížení TK mohou vyvolat reflexní aktivaci sympatiku. Ramipril snižuje svým účinkem tuto aktivaci a současně inhibuje systém renin-angiotenzin. Komplementární mechanismus účinku má za následek adici antihypertenzních účinků a zlepšený profil nežádoucích účinků fixní kombinace (přípravek Triasyn). Povaha antihypertenzního působení obou látek především snižuje incidenci edémů vyvolaných kalciovými blokátory v monoterapii.

Nástup antihypertenzního účinku po jednorázovém podání lze očekávat za 1 až 2 hodiny.

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo v průběhu 2 až 4 týdnů po zahájení léčby a tento účinek přetrvává při dlouhodobém podávání.

Snížení TK je rovnoměrné a efektivní po celý dávkový interval, tj. 24 hodin.

Felodipin

Felodipin je vysoce vaskulárně selektivní blokátor kalciového kanálu. Snižuje TK snížením periferní cévní rezistence přímým účinkem na hladké svaly cév. Felodipin vykazuje vysoký stupeň selektivity k hladkým svalům arteriol, a proto v terapeutických dávkách přímo neovlivňuje srdeční kontraktilitu a vedení. Felodipin neovlivňuje hladké svaly vén ani adrenergní vasomotorické kontrolní mechanismy, a proto není jeho podávání spojeno s ortostatickou hypotenzí.

Felodipin snižuje renální vaskulární rezistenci. Normální glomerulární filtrační rychlost (GFR) se nemění. U pacientů s insuficiencí ledvin se GFR může zvyšovat. Felodipin má vlastní mírný natriuretický/diuretický účinek, a proto nedochází při jeho podávání k retenci tekutin.

Ramipril

Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, je dlouhodobě účinný ACE inhibitor. Angiotenzin konvertující enzym (ACE) katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikčně účinný angiotenzin II. ACE katalyzuje také přeměnu vazodilatačně účinného bradykininu. Vazodilatace způsobená ramiprilátem má za následek snížení předtížení („pre-load“) i dotížení („after-load“).

Tím, že angiotenzin II stimuluje uvolňování aldosteronu, způsobuje ramiprilát nepřímé snížení sekrece aldosteronu.

Ramipril vyvolává značné snížení periferní arteriální rezistence, aniž by byl snížen průtok krve ledvinami a GFR. Ramipril vyvolává u pacientů s hypertenzí pokles TK v poloze vstaje i vleže bez kompenzatorního vzestupu tepové frekvence.

Nástup antihypertenzního účinku po jednorázovém podání ramiprilu je 1 až 2 hodiny, maximálního účinku po jednorázovém podání je dosaženo za 3 až 6 hodin a účinek přetrvává 24 hodin.

Maximálního antihypertenzního účinku po opakovaném podání je dosaženo za 3 až 4 týdny po zahájení léčby. Náhlé přerušení léčby ramiprilem nevyvolává „rebound“ fenomén.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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 onemocněním diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 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 ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Felodipin

Po perorálním podání potahovaných tablet s řízeným uvolňováním je felodipin úplně absorbován a neuplatňuje se vliv současně podané potravy. V důsledku významného „first-pass“ efektu je biologická dostupnost u člověka asi 15 % a je nezávislá na podané dávce v celém terapeutickém dávkovém rozmezí.

Řízené uvolňování felodipinu z potahovaných tablet má za následek prodloužení absorpční fáze a rovnoměrné plazmatické koncentrace felodipinu po 24 hodin. Maximálních plazmatických koncentrací ($c_{\max}$) je dosaženo za 3 až 4 hodiny po podání. Plazmatické koncentrace felodipinu jsou přímo úměrné podané dávce v terapeutickém rozmezí 2,5 až 10 mg. Felodipin se váže z 99 % na plazmatické proteiny, především na albumin.

Při dlouhodobém podávání nedochází ke kumulaci účinné látky. Felodipin je významně metabolizován v játrech a všechny jeho metabolity jsou farmakologicky neaktivní.

Poločas eliminační fáze felodipinu ($t_{1/2\text{el}}$) je 25 hodin. Asi 70 % podané dávky je vylučováno močí ve formě hemodynamicky neaktivních metabolitů; zbytek se vylučuje stolicí. Méně než 0,5 % podané dávky se vylučuje v nezměněné formě močí. Felodipin patří mezi léčiva s vysokou clearance (Cl_p), která dosahuje hodnoty 1200 ml/min.

Starší pacienti a pacienti s insuficiencí jater mají vyšší plazmatické koncentrace felodipinu než mladí pacienti.

Kinetika felodipinu se nemění u pacientů s insuficiencí ledvin, včetně hemodialyzovaných pacientů.

Ramipril

Ramipril (proléčivo) podléhá významnému „first-pass“ efektu v játrech a hydrolýzou se přeměňuje na aktivní ramiprilát. Současně s touto aktivací probíhá glukuronidace ramiprilu a přeměna na ramipril diketopiperazin (ester). Ramiprilát je také glukuronidován a přeměňován na ramiprilát diketopiperazin (kyselina).

Po perorálním podání 10 mg značeného ramiprilu se asi 40 % podané dávky vylučuje stolicí a 60 % močí. Po intravenózním podání se močí vylučuje 50 až 60 % dávky a po intravenózním podání ramiprilátu se močí vylučuje asi 70 % dávky, což odpovídá extrarenální eliminaci v rozsahu 30 až 50 % podané dávky. Po perorálním podání 5 mg ramiprilu pacientům s drenáží biliárních cest se v průběhu prvních 24 hodin vylučuje do žluči a moči přibližně ekvivalentní množství metabolitů. Asi 80 až 90 % metabolitů identifikovaných v moči a žluči tvoří ramiprilát a jeho metabolity.

Absorpce ramiprilu po perorálním podání je rychlá a kompletní z více než 56 %. Maximální plazmatické koncentrace ramiprilu po perorálním podání ($c_{\max}$) je dosaženo do 1 hodiny a u ramiprilátu za 2 až 4 hodiny. Současné podání potravy neovlivňuje farmakokinetiku ramiprilu. Relativní biologická dostupnost ramiprilátu po perorálním podání 2,5 a 5 mg ramiprilu je asi 45 % ve srovnání s podáním stejných dávek ramiprilu intravenózně.

„Efektivní“ eliminační biologický poločas ($t_{1/2}$) po opakovaném podání ramiprilu je 13 až 17 hodin. Eliminační biologický poločas ($t_{1/2}$) má hodnotu asi 3 hodiny a poločas eliminační fáze ($t_{1/2\text{el}}$) asi 4 až 5 dnů. Tato terminální fáze eliminace je charakterizována velmi nízkými plazmatickými koncentracemi ramiprilátu a pomalou disociací ramiprilátu z pevné, ale satureovatelné vazby na ACE. Přes dlouhou terminální fázi eliminace je po podání dávky $\geq 2,5$ mg ramiprilu denně dosaženo rovnovážných plazmatických koncentrací ramiprilátu asi po 4 dnech.

Studie in vitro prokázaly celkovou inhibiční konstantu ramiprilátu 7 pmol/l a poločas disociace ramiprilátu z vazby na ACE 10,7 h, což dokazuje vysokou účinnost ramiprilátu. Distribuční objem (V_d) ramiprilu po i.v. podání je asi 90 l a relativní distribuční objem ramiprilátu je asi 500 l.

Vazba ramiprilu, resp. ramiprilátu na plazmatické bílkoviny je asi 73 %, resp. 56 %.

Vylučování ramiprilátu je zpomalené u pacientů s renální insuficiencí a renální clearance (Cl_r) je proporcionální clearance kreatininu. Důsledkem jsou vyšší plazmatické koncentrace ramiprilátu a pomalejší pokles ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

U pacientů s hepatální insuficiencí se při podání vyšších dávek (10 mg) ramiprilu zpomaluje přeměna ramiprilu na ramiprilát. Plazmatické koncentrace ramiprilu jsou vyšší a eliminace ramiprilátu je zpomalená.

U pacientů s městnavou srdeční slabostí, podobně jako u zdravých jedinců nebo pacientů s hypertenzí, nedochází po podání 5 mg ramiprilu denně po dobu 2 týdnů ke kumulaci ramiprilu nebo ramiprilátu. Při jednorázové perorální dávce je množství ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléce nedetekovatelné. Efekt při vícenásobné dávce však není znám.

Charakteristiky fixní kombinace

Farmakokinetika felodipinu, ramiprilu a ramiprilátu jsou stejné jako v případě odpovídajících monokomponentních přípravků (přípravky obsahující pouze felodipin nebo pouze ramipril). Felodipin neovlivňuje inhibici ACE vyvolanou ramiprilátem. Fixní kombinace je bioekvivalentní „prosté“ kombinaci obou účinných látek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Felodipin

LD₅₀ po perorálním podání u myši je 250 mg/kg a u laboratorních potkanů 2300 mg/kg.

Ramipril

LD₅₀ po perorálním podání u myši, resp. laboratorních potkanů je vyšší než 10000 mg/kg a u psů vyšší než 1000 mg/kg.

Felodipin + ramipril

Studie na toxicitu po jednorázovém podání prokázaly, že akutní toxicita kombinace obou látek v poměru 1:1 je určována především toxicitou felodipinu.

Chronická toxicita

Felodipin

Studie byly provedeny na laboratorních potkanech a psech. U obou pokusných druhů bylo zjištěno na dávce závislé rozšiřování zona glomerulosa nadledvin, což bylo interpretováno jako odpověď na diuretický účinek felodipinu. U samic potkanů byla při dávkování 48 mg/kg pozorována dilatace a zbytnění tlustého střeva. U psů byla pozorována hyperplazie dásní po 6 měsících podávání 1 až 2 mg/kg dvakrát denně, ale nikoliv při podávání 0,3 mg/kg dvakrát denně po dobu 12 měsíců.

Ramipril

Podávání denních dávek 40 mg/kg laboratorním potkanům vedlo k porušení elektrolytové rovnováhy a anémii. Po podávání dávek $\geq 3,2$ mg/kg byly u potkanů pozorovány některé změny v morfologii ledvin (atrofie distálních tubulů), což je důsledkem farmakodynamického účinku. U psů a opic došlo po podávání dávek ≥ 250 mg/kg ke známkám posunu elektrolytové rovnováhy v plazmě a změnám krevního obrazu. Tyto změny jsou důsledkem skupinového farmakodynamického účinku. Oba pokusné druhy tolerovaly denní dávky 2,5 mg/kg a 8 mg/kg beze změn.

Felodipin + ramipril

Studie na chronickou toxicitu po dobu 3 měsíců byly provedeny u laboratorních potkanů a opic rodu Rhesus s kombinací obou látek v poměru 1:1. Nebyly pozorovány žádné neočekávané nebo aditivní toxické vlivy kombinace ve srovnání s jednotlivými složkami kombinace.

Reprodukční toxicita

Felodipin

Ve studii zaměřené na plodnost a všeobecné reprodukční chování u laboratorních potkanů léčených felodipinem bylo ve skupinách se střední a vysokou dávkou felodipinu pozorováno prodloužení doby porodu spojené s vyšší úmrtností v průběhu porodu i postnatálně. Tento účinek je připisován inhibičnímu vlivu vysokých dávek felodipinu na kontraktilitu dělohy. Nebyly pozorovány žádné poruchy plodnosti, pokud byl felodipin podáván potkanům v terapeutickém dávkovém rozmezí. Reprodukční studie na králících prokázaly na dávce závislé reverzibilní zvětšení prsních žláz u samic a končetinové anomálie u plodů. Anomálie u plodů byly zaznamenány, pokud byl felodipin podáván v počátečních fázích vývoje plodu, tj. před 15 dnem březosti.

Ramipril

Studie na laboratorních potkanech, králících a opicích neodhalily teratogenní vlastnosti ramiprilu. U potkanů nebyla ovlivněna plodnost. Denní dávky ≥ 50 mg/kg v průběhu březosti a laktace u potkanů vedly k ireverzibilní dilataci ledvinných pánviček u mláďat.

Mutagenita

Felodipin

Testování mutagenicity za použití 4 různých testů neodhalilo mutagenní vlastnosti felodipinu.

Ramipril

Testování na mutagenitu a genotoxicitu několika testy neodhalilo mutagenní vlastnosti ani genotoxický potenciál ramiprilu.

Kancerogenita

Felodipin

Studie byly provedeny na myších a laboratorních potkanech. U potkanů byly pozorovány tumory intersticiálních buněk varlat. Tento druhově specifický účinek byl způsoben vlivem felodipinu na endokrinní systém potkanů.

Ramipril

Dlouhodobé studie na myších a laboratorních potkanech neprokázaly kancerogenní účinek ramiprilu. Hyperplazie oxyfilních buněk ledvinných tubulů u potkanů je považována za odpověď na funkční a morfologické změny a nikoliv za možnou neoplazii nebo prekancerózu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro: hypromelosa 2910/5, laktosa, předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, žlutý oxid železitý (E172), natrium-stearyl-fumarát, glyceromakrogol-40-hydroxystearát, hypromelosa, propylgallát, hypromelosa 2910/50, hypromelosa 2506/10000, hlinitokřemičitan sodný.

Potahová vrstva: hypromelosa 2910/6, makrogol 6000, žlutý oxid železitý (E172), červenohnědý oxid železitý (E 171/172), oxid titaničitý (E171), tvrdý parafín.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 a 100 tablet s řízeným uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Triasyn 2,5/2,5 mg: 58/820/99-C

Triasyn 5/5 mg: 58/821/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.12.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 20.11.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2023