

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ramil Combi 5 mg/5 mg tvrdé tobolky  
Ramil Combi 5 mg/10 mg tvrdé tobolky  
Ramil Combi 10 mg/5 mg tvrdé tobolky  
Ramil Combi 10 mg/10 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ramil Combi 5 mg/5 mg: jedna tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Ramil Combi 5 mg/10 mg: jedna tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Ramil Combi 10 mg/5 mg: jedna tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Ramil Combi 10 mg/10 mg: jedna tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

tvrdá tobolka

Ramil Combi 5 mg/5 mg: tvrdé želatinové tobolky, o velikosti cca 19 mm, víčko neprůhledné růžové, tělo neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

Ramil Combi 5 mg/10 mg: tvrdé želatinové tobolky o velikosti cca 19 mm, víčko neprůhledné červeno-hnědé, tělo neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

Ramil Combi 10 mg/5 mg: tvrdé želatinové tobolky o velikosti cca 19 mm, víčko neprůhledné tmavě-růžové, tělo neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

Ramil Combi 10 mg/10 mg: tvrdé želatinové tobolky o velikosti cca 19 mm, víčko neprůhledné hnědé, tělo neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze u dospělých.

Ramil Combi je indikován jako substituční léčba u pacientů, u kterých je krevní tlak dostatečně kontrolován ramipilem a amlodipinem podávanými současně ve stejných dávkách.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Ramil Combi se nemá používat k zahájení léčby hypertenze. Dávky jednotlivých složek mají být určeny individuálně podle profilu a podle kontroly krevního tlaku pacienta. Je-li nutná úprava dávkování, má být provedena nejdříve individuálně za použití jednotlivých složek – ramiprilu a amlodipinu a až po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci přípravku Ramil Combi. Doporučená dávka je jedna tobolka denně. Nejvyšší denní dávka je jedna tobolka o síle 10mg/10mg.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Pro zjištění optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávku pacientům individuálně upravit samostatnou titrací dávky amlodipinu a ramiprilu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být denní dávka založena na clearance kreatininu.

U pacientů s clearance kreatininu 10-60 ml/min je maximální denní dávka přípravku Ramil Combi 5 mg/10 mg. U pacientů s clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min není potřeba žádné snížení maximální denní dávky.

Ramipril je mírně dialýzovatelný, léčivý přípravek má být podán několik hodin po provedení dialýzy.

Amlodipin není dialýzovatelný. Amlodipin má být podáván pacientům podstupujícím dialýzu se zvláštní opatrností. Během léčby přípravkem Ramil Combi je nutné sledovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. V případě zhoršení funkce ledvin má být podávání přípravku Ramil Combi ukončeno a jeho složky mají být podávány jednotlivě v adekvátně upravených dávkách.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Nejvyšší denní dávka je 2,5 mg ramiprilu.

#### *Starší pacienti*

Opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, se doporučuje u starších pacientů, zvláště při maximální dávce přípravku Ramil Combi 10 mg/10 mg, kvůli větší pravděpodobnosti nežádoucích účinků, zejména u velmi starých a křehkých pacientů. Počáteční dávky mají být nižší a následná titrace dávky musí být provedena se zvýšenou opatrností.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Ramil Combi u dětí nebyla stanovena.

Aktuálně dostupná data jsou popsána v bodech 4.8; 5.1; 5.2 a 5.3 avšak nelze poskytnout žádné doporučení týkající se dávkování.

### Způsob podání

Jelikož potrava neovlivňuje vstřebávání ramiprilu a amlodipinu, Ramil Combi lze podávat nezávisle na jídle. Doporučuje se užívat Ramil Combi vždy ve stejnou denní dobu.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ramipril, amlodipin, další inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), deriváty dihydropiridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### V souvislosti s ramiprilem:

- současné užívání přípravku Ramil Combi s přípravky obsahujícími aliskiren je

kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1)

- souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Ramil Combi nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5)
- angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém po předchozím užití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AIIIRA))
- léčba s použitím extrakorporálního oběhu umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5)
- signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo renální arteriální stenóza u jedné funkční ledviny
- druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- hypotenze nebo hemodynamicky nestabilní stavy

#### V souvislosti s amlodipinem:

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Zvýšená opatrnost se doporučuje u pacientů, kteří jsou současně léčeni diuretiky, jelikož tito pacienti mohou trpět objemovou a/nebo minerální nedostatečností. Je třeba monitorovat renální funkce a hladinu draslíku v séru.

#### V souvislosti s ramiprilem:

##### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):*

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II anebo 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.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Těhotenství*

Léčba ACE inhibitory se nemá zahajovat v průběhu těhotenství. Není-li pokračující léčba ACE inhibitory považována za nezbytnou, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Po zjištění těhotenství má být léčba ACE inhibitory ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní terapie (viz body 4.3 a 4.6).

##### *Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze*

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

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

- pacienti se závažnou hypertenzí
- pacienti s dekompenzovaným městnavým selháním srdce
- pacienti s hemodynamicky relevantní přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
- pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční
- pacienti, kteří mají, anebo u nichž může vzniknout deplece tekutin nebo solí (včetně pacientů užívajících diuretika)
- pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem
- pacienti podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestézie látkami navozujícími hypotenzi

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

- přechodné nebo trvalé selhávání srdce po infarktu myokardu
- pacienti s rizikem srdeční nebo mozkové ischemie při vzniku akutní hypotenze

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

#### *Starší pacienti*

Viz bod 4.2.

#### *Operace*

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

#### *Sledování renálních funkcí*

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v jejích počátečních týdnech, musí být funkce ledvin sledována a dávkování případně upraveno. Zvláště pečlivé sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko zhoršení funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo po transplantaci ledviny.

#### *Angioedém*

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka, s respirační poruchou nebo bez ní, viz bod 4.8). V případě angioedému musí být léčba ramipilem ukončena.

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

U pacientů léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, byl hlášen výskyt intestinálního angioedému (viz bod 4.8). U těchto pacientů se objevily bolesti břicha (s nebo bez nauzey nebo zvracení).

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 ramiprilu. Léčbu ramipilem 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.

#### *Anafylaktické reakce během desenzibilizace*

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na hmyzí jed a další

alergeny se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je třeba zvážit dočasné přerušení léčby ramiprilem.

#### *Sledování 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 kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu 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 hladiny sodíku v séru.

#### *Neutropenie/agranulocytóza*

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anémie a hlášen byl rovněž útlum kostní dřeně. Doporučuje se kontrolovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. Častější sledování je doporučeno v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří trpí současným kolagenovým onemocněním (např. lupus erythematosus nebo sklerodermie) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou způsobit změny v krevním obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

#### *Etnické rozdíly*

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

#### *Kašel*

Při užívání ACE inhibitorů se objevuje kašel. Obvykle se jedná o neproduktivní, přetrvávající kašel, který po přerušení léčby vymizí. Kašel vyvolaný ACE inhibitory je třeba zvažovat v rámci diferenciální diagnózy kašle.

#### V souvislosti s amlodipinem:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pacienti se srdečním selháním*

Pacienty se srdečním selháním je třeba léčit s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů s těžkou srdeční vadou (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, jelikož mohou zvýšit riziko příštích kardiovaskulárních příhod a mortality.

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

### *Starší pacienti*

U starších pacientů je nutné zvyšovat dávku se zvýšenou opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

### *Informace o pomocných látkách*

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### V souvislosti s ramipilem:

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

### *Kontraindikované kombinace*

Použití mimotělního oběhu v léčbě vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace při použití některých vysoce propustných dialyzačních membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou s dextran-sulfátem z důvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Je-li taková léčba vyžadována, je nutné zvážit 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). Léčbu ramipilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce ramiprilu.

### ***Upozornění pro použití***

#### Léky 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).

#### *Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium*

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ramipilem objevit hyperkalemie. 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. 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.

#### *Cyklosporin a takrolimus*

Při souběžném užívání ACE inhibitorů s cyklosporiny a takrolimem se může objevit hyperkalemie. 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).

*Vazopresorická sympatomimetika a další látky (např. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu*

Doporučuje se kontrolovat 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. Je třeba proto kontrolovat hladinu lithia.

### *Antidiabetika včetně inzulínu*

Mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledovat hladinu glukózy v krvi.

### *Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová*

Je třeba očekávat snížení antihypertenzního účinku ramiprilu. Současné podání ACE inhibitorů a NSAIDs může kromě toho vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

### V souvislosti s amlodipinem:

#### Účinky dalších léčivých přípravků na amlodipin

*Inhibitory CYP3A4:* současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako jsou erytromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být více vyjádřeny u starších nemocných. Proto může být nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

*Induktory CYP3A4:* při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

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

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

#### *Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky*

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

*Takrolimus:* při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Farmakokinetický mechanismus této interakce není zcela objasněn. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorování hladin takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

*Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin):* Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibítoem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.

*Cyklosporin:* nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %).

Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

*Simvastatin:* současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinem oproti simvastatinu, který byl podáván samostatně. Limit dávky simvastatinu u pacientů, kterým je podáván amlodipin je 20 mg denně.

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Přípravek Ramil Combi se nedoporučuje užívat v průběhu prvního trimestru těhotenství a je kontraindikován v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Ramil Combi se nedoporučuje užívat v průběhu kojení. Rozhodnutí, zda pokračovat/přerušit kojení, nebo pokračovat/přerušit léčbu přípravkem Ramil Combi je třeba učinit po zohlednění prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku.

#### *Těhotenství*

##### V souvislosti s ramipilem

Užívání ramiprilu v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4) a je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4.).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity v důsledku podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé, avšak malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Není-li pokračující léčba ACE inhibitory považována za nezbytnou, musí být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Po zjištění těhotenství má být léčba ACE inhibitory ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní terapie.

Je známo, že léčba ACE inhibitory během druhého a třetího trimestru těhotenství způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, opožděnou osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenzi, hyperkalemii). (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a vyšetření lebky. Děti, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být bedlivě sledovány v souvislosti s hypotenzí, oligurií a hyperkalemií (viz body 4.3 a 4.4).



#### V souvislosti s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství nebyla u lidí stanovena.

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

#### *Kojení*

#### V souvislosti s ramipilem

Vzhledem k nedostatku informací o používání ramiprilu během kojení (viz bod 5.2) se ramipril nedoporučuje a je upřednostňována alternativní léčba s lépe prokázaným bezpečnostním profilem při kojení, a to hlavně v případech novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

#### V souvislosti s amlodipinem

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

#### *Fertilita*

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. Několik studií na zvířatech prokázalo negativní vliv amlodipinu na fertilitu samců (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Ramil Combi může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé nežádoucí účinky (např. příznaky sníženého krevního tlaku jako jsou závratě, bolest hlavy, únava) mohou zhoršit schopnosti koncentrace a reaktivitu, a tak představují riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení nebo práci se stroji).

Může k tomu dojít zejména na počátku léčby nebo při přecházení z jiných léčivých přípravků. Po první dávce nebo následném zvýšení dávky se nedoporučuje několik hodin řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Bezpečnostní profil ramiprilu zahrnuje přetrvávající suchý kašel a reakce v důsledku hypotenze. Závažné nežádoucí účinky zahrnují iktus, infarkt myokardu, angioedém, hyperkalemii, poruchy funkce ledvin nebo jater, pankreatitidu, závažné kožní reakce a neutropenii/agranulocytózu. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v průběhu léčby amlodipinem jsou ospalost, závratě, bolest hlavy, palpítace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otoky kotníků, edémy a únava.

Četnost nežádoucích účinků je definována podle následující konvence:

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 reakce byly hlášeny nezávisle v průběhu léčby ramipilem a amlodipinem:

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Ramipril	Amlodipin
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	eozinofilie	
	vzácné	snížený počet bílých krvinek (včetně neutropenie nebo agranulocytózy), snížený počet červených krvinek, pokles hladiny hemoglobinu, snížený počet krevních destiček	
	velmi vzácné		leukocytopenie, trombocytopenie
	není známo	selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anémie	
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné		alergické reakce
	není známo	anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšení antinukleárních protilátek	
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	
Endokrinní poruchy	není známo	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Psychiatrické poruchy	méně časté	depresivní nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
	vzácné	stavy zmatenosti	zmatenost
	není známo	poruchy pozornosti	
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy, závratě	somnolence, závratě, bolest hlavy (zvláště na počátku léčby)
	méně časté	vertigo, parestézie, ageuzie, dysgeuzie	třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	vzácné	třes, poruchy rovnováhy	
	velmi vzácné		hypertonie, periferní neuropatie

	není známo	mozková ischemie, včetně ischemického iktu a transitorní ischemické ataky, zhoršení psychomotorických schopností, pocit pálení, parosmie	extrapyramidová porucha
Poruchy oka	časté		porucha zraku (včetně diplopie)
	méně časté	porucha zraku, včetně rozmazaného vidění	
	vzácné	konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté		tinnitus
	vzácné	poruchy sluchu, tinnitus	
Srdeční poruchy	časté		palpitace
	méně časté	ischemie myokardu, včetně anginy pectoris nebo infarkt myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém	arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)
	velmi vzácné		infarkt myokardu
Cévní poruchy	časté	hypotenze, snížení ortostatického krevního tlaku, synkopa	zrudnutí
	méně časté	zrudnutí	hypotenze
	vzácné	vaskulární stenóza, snížení perfuze, vaskulitida	
	velmi vzácné		vaskulitida
	není známo	Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dušnost	dušnost
	méně časté	bronchospasmus včetně zhoršení astmatu, nosní kongesce	kašel, rinitida

Gastrointestinální poruchy	časté	gastrointestinální zánět, poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmů a zácpy)
	méně časté	pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly zcela výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšení 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, hyperplasie dásní
	není známo	aftózní stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest	méně časté	zvýšení hodnot jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	
	vzácné	cholestatická žloutenka, poškození jaterních buněk	
	velmi vzácné		hepatitida, žloutenka, zvýšené hodnoty jaterních enzymů*
	není známo	akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	vyrážka, zvláště makulopapulárního typu	
	méně časté	angioedém, obstrukce dýchacích cest způsobená angioedémem může mít výjimečně fatální průběh; pruritus; hyperhidróza	alopecie, purpura, diskolorace kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka
	vzácné	exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	
	velmi vzácné	fotosenzitivní reakce	angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita

	není známo	toxická epidermální nekrolýza; Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme; pemfigus; zhoršená psoriáza; psoriatické dermatitidy; pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté	svalové křeče, bolest svalů	otoky kotníků, svalové křeče
	velmi časté	artralgie	artralgie, myalgie, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	poruchy funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moče, zhoršení preexistující proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	poruchy močení, nykturie, zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a poruchy prsu	méně časté	přechodná erektilní impotence, snížení libida	impotence, gynecomastie
	není známo	gynecomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté		edém
	časté	bolest na hrudi, únava	únava, astenie
	méně časté	pyrexie	bolest na hrudi, bolesti, malátnost
	vzácné	astenie	
Vyšetření	méně časté		zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti

\* většinou konzistentní s cholestázou

#### Pediatrická populace

Bezpečnost ramiprilu byla sledována ve dvou klinických studiích u 325 dětí a dospívajících ve věku 2-16 let. Zatímco charakter a závažnost nežádoucích účinků byly podobné jako u dospělých, četnost následujících nežádoucích účinků byla u dětí vyšší:

Tachykardie, nazální překrvení a rinitida „časté“ (tj.  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u dětí a „méně časté“ (tj.  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u dospělých.

Konjunktivitida „časté“ (tj.  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u dětí a „vzácné“ (tj.  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) u dospělých.

Třes a kopřivka „méně časté“ (tj.  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u dětí a „vzácné“ (tj.  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) u dospělých.

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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### V souvislosti s ramipilem

#### *Příznaky*

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit nápadná 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 detoxifikaci (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 odstraňuje z krevního oběhu obtížně.

### V souvislosti s amlodipinem:

U lidí existují jen omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním.

#### *Příznaky*

Dostupné údaje naznačují, že očividné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a pravděpodobně i reflexní tachykardii. Byl hlášen případ výrazné a pravděpodobně dlouhodobé systémové hypotenze až po a včetně šoku 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 opakovaného monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšené pozornosti věnované cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moče.

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

*Farmakoterapeutická skupina:* ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů  
*ATC kód:* C09BB07.

#### Ramipril

##### *Mechanismus účinku*

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

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

##### *Farmakodynamické účinky*

##### *Antihypertenzní vlastnosti*

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence.

U většiny pacientů dochází k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin po jednorázovém perorálním podání. Maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek jedné dávky trvá obvykle 24 hodin.

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

Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Kardiovaskulární prevence*

Preventivní, placebem kontrolovaná studie (studie HOPE) byla provedena na více než 9 200 pacientech a ramipril byl přidán k standardní terapii. Do studie byli zařazeni pacienti se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění jednak následkem aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (onemocnění věnčitých tepen v anamnéze, iktus, nebo onemocnění periferních cév v anamnéze) nebo diabetu a nejméně ještě s jedním dodatečným rizikovým faktorem (prokázaná mikroalbuminurie, hypertenze, zvýšené hodnoty celkového cholesterolu, nízká hladina HDL cholesterolu anebo kouření cigaret).

Studie prokázala, že ramipril statisticky významně snižuje incidenci infarktu myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a z důvodů iktu, jak samotných, tak i v kombinaci (primární kombinované případy).

Tabulka 1. Studie HOPE: Hlavní výsledky				
	ramipril %	placebo %	relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	hodnota „p“
Všichni pacienti	n = 4 645	N = 4 652		
Primární kombinované příhody	14,0	17,8	0,78 (0,70 – 0,86)	<0,001
Infarkt myokardu	9,9	12,3	0,80 (0,70 – 0,90)	<0,001
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	6,1	8,1	0,74 (0,64 – 0,87)	<0,001
Iktus	3,4	4,9	0,68 (0,56 – 0,84)	<0,001
Sekundární cílové parametry				
Úmrtí z jakékoli příčiny	10,4	12,2	0,84 (0,75 – 0,95)	0,005
Potřeba revaskularizace	16,0	18,3	0,85 (0,77 – 0,94)	0,002
Hospitalizace z důvodů nestabilní	12,1	12,3	0,98 (0,87 – 1,10)	NS
Hospitalizace z důvodů srdečního selhání	3,2	3,5	0,88 (0,70 – 1,10)	0,25
Komplikace diabetu	6,4	7,6	0,84 (0,72 – 0,98)	0,03

Studie MICRO-HOPE, předdefinovaná podstudie HOPE, zkoumala účinek přidání 10 mg ramiprilu k stávajícímu léčebnému režimu u 3 577 pacientů ve věku  $\geq 55$  let (bez omezení horní hranice), povětšinou s diabetem 2. typu (a nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem) s normálním anebo s vysokým krevním tlakem, oproti placebo.

Primární analýza prokázala, že u 117 (6,5 %) pacientů na ramiprilu a u 149 (8,4 %) pacientů na placebo, se vyvinula zjevná nefropatie, což koresponduje s RRR 24 %; 95 % CI [3 - 40],  $p = 0,027$ .

#### Duální blokáda renin-angiotensin-aldosteronového systému (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 diabetem mellitem 2. typu se známami 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 iktus 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.

#### Pediatriká populace

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii bylo zařazeno 244 pediatrických pacientů s hypertenzí (73 % s primární hypertenzí) ve věku od 6 do 16 let. Pacienti dostávali buď nízkou dávku, střední dávku nebo vysokou dávku ramiprilu k dosažení plasmatických koncentrací ramiprilátu odpovídající dávkám u dospělých v rozmezí 1,25mg, 5mg a 20mg, v závislosti na tělesné hmotnosti. Na konci 4týdenního období nebyl ramipril v nejvyšší dávce účinný z hlediska cíle snížení systolického krevního tlaku, ale snížil diastolický krevní tlak. Jak střední, tak vysoká dávka ramiprilu vykazaly významné snížení systolického a diastolického krevního tlaku u dětí s prokázanou hypertenzí.

Tento účinek nebyl pozorován v průběhu 4týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené vysazovací studie s eskalací dávky u 218 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 16 let (75 % s primární hypertenzí), kde jak diastolický, tak systolický krevní tlak ukázaly mírný vzestup avšak bez statisticky významného návratu k výchozím hodnotám při všech zkoušených dávkách [nízká dávka (0,625mg až 2,5mg), střední dávka (2,5mg až 10 mg) nebo vysoká dávka (5mg až 20mg)] ramiprilu v závislosti na tělesné hmotnosti. Ramipril nevykázal u studované pediatrické populace lineární odpověď na podanou dávku.

#### Amlodipin

##### *Mechanismus účinku:*

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

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

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

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

U nemocných s hypertenzí, amlodipin při dávkování jednou denně, klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

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

či dnou.

#### Použití u pacientů se srdečním selháním

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

#### Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), dvojitě zaslepená, randomizovaná, studie morbidit a mortality sledovala srovnání léčby novějšími léky: amlodipin 2,5-10 mg/den (blokátor kalciového kanálu), nebo lisinopril 10-40 mg/den (ACE inhibitor), jako terapie první volby oproti thiazidovému diuretiku, chlortalidonu 12,5-25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let nebo starších bylo randomizováno a následně sledováno průměrně 4,9 roku. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: IM nebo iktus v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiné dokumentované aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1%), HDL cholesterol < 3,5 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovanou EKG či echokardiografií (20,9 %), současné kouření cigaret (21,9 %).

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

#### Použití u dětí (ve věku 6 let a starších)

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

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studie s kombinací ramiprilu s amlodipinem ve všech podskupinách pediatrické populace ve schválených indikacích (viz bod 4.2 o použití v pediatrické populaci).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Ramipril

#### *Absorpce*

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy

moče je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

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

#### *Distribuce*

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

#### *Biotransformace*

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

#### *Eliminace*

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

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13-17 hodin po dávkách 5-10 mg a delší po nižších dávkách 1,25-2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát. Podání jediné perorální dávky ramiprilu vyvolalo nedetekovatelnou hladinu ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléce. Účinky po podání opakovaných dávek jsou však neznámé

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snižena a renální clearance ramiprilátu proporcčně souvisí s clearancí 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 pacientů s normální funkcí jater.

#### *Kojení*

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

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetický profil ramiprilu byl studován u 30 hypertenzních pediatrických pacientů ve věku 2 až 16 let s tělesnou hmotností  $\geq 10$  kg. Po dávkách 0,05 mg/kg až 0,2 mg/kg byl ramipril rychle a úplně metabolizován na ramiprilát. Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu je dosaženo do 2 až 3 hodin.

Clearance ramiprilátu dobře koreluje s log tělesné hmotnosti ( $p < 0,01$ ) jakož i s dávkou ( $p < 0,001$ ). Clearance a distribuční objem se pro každou dávkovou skupinu s věkem dítěte zvyšují. Dávka 0,05 mg/kg dosahuje u dětí expozičních hladin srovnatelných s léčbou dospělých dávkou 5 mg. Dávka 0,2 mg/kg dosahuje u dětí expozičních hladin vyšších než maximální doporučená dávka 10 mg denně u dospělých.

#### Amlodipin

##### *Absorpce, distribuce a vazba na bílkoviny:*

Po perorálním podání terapeutických dávek je amlodipin dobře absorbován a dosahuje vrcholové plazmatické koncentrace za 6 až 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v

rozmezí 64 % až 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

#### *Biotransformace/eliminace*

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35-50 hodin a je konzistentní při dávkování jednou denně. Amlodipin je ve značné míře metabolizován v játrech na inaktivní metabolity. Močí se vylučuje 10 % z původně podané dávky a 60 % metabolitů.

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzních dětí ve věku 1 až 17 let (34 pacientů bylo ve věku 6 až 12 let, a 28 pacientů ve věku 13 až 17 let), které užívali dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, podávanou v jedné nebo ve dvou dávkách denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících ve věku 13-17 let byla typická hodnota perorální clearance (CL/F) 22,5 resp. 27,4 l/hod u chlapců, a 16,4 resp. 21,3 l/hod u dívek. Mezi jedinci byla zjištěna velká variabilita v expozici amlodipinu. Pouze omezené údaje jsou hlášené u dětí ve věku do 6 let.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### V souvislosti s ramiprilem

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

Studie s chronickým perorálním podáváním byly prováděny u potkanů, psů a opic. 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 psů a opic od denních dávek 250 mg/kg/den. Bez škodlivého účinku tolerovali potkani denní dávky 2 mg/kg/den, psi 2,5 mg/kg/den a opice 8 mg/kg/den.

Studie reprodukční toxicity u potkanů, králíků a opic neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti. Fertilita nebyla snížena ani u samců a ani u samic potkanů.

Podání ramiprilu samicím potkanů během fetálního období a období laktace vyvolalo u mláďat nevratné poškození ledvin (dilataci ledvinné pánvičky) při denních dávkách 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo vyšších.

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

U velmi mladých potkanů bylo po jednorázové dávce ramiprilu pozorováno ireverzibilní poškození ledvin.

#### V souvislosti s amlodipinem

##### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly opožděný nástup porodu, prodloužení doby porodu a snížené přežívání mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších, než jsou nejvyšší doporučené dávky pro

člověka v mg/kg.

#### *Snížení fertility*

Nebyl zaznamenán žádný účinek na fertilitu potkanů, kterým byl podáván amlodipin (samci po dobu 64 dnů a samice po dobu 14 dnů před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x\* vyšší než maximální doporučená dávka u člověka 10 mg v přepočtu na mg/m<sup>2</sup>).

V další studii na potkanech, kde byl amlodipin podáván potkaním samcům po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka, v přepočtu na mg/kg, byly nalezeny snížené plazmatické hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu společně se snížením denzity spermií a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

#### *Kancerogeneze/mutageneze*

U potkanů a myši, kterým byl amlodipin podáván v potravě po dobu dvou let v koncentracích odpovídajících denním dávkám 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg nebyla prokázána kancerogenita amlodipinu. Nejvyšší dávka (pro myši podobná a pro potkany dvojnásobná\* než maximální doporučená klinická dávka 10 mg v přepočtu na mg/m<sup>2</sup>) se blížila maximální tolerované dávce u myši, avšak nikoli u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky ani na genové, ani na chromozomální úrovni.

\* Na základě hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Náplň tobolek

mikrokrytalická celulóza, hydrogenufosforečnan vápenatý, předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), natrium- stearyl-fumarát

#### Tělo a víčko tobolek (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg)

červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatina

#### Tělo a víčko tobolek (10 mg/10 mg)

žlutý oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatina

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

tobolky 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg a 10 mg/10 mg: 30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PA/Al/PVC/Al blistry

Velikost balení: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98 nebo 100 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Ramil Combi 5 mg/5 mg: 58/378/14-C  
Ramil Combi 10 mg/5 mg: 58/379/14-C  
Ramil Combi 5 mg/10 mg: 58/380/14-C  
Ramil Combi 10 mg/10 mg: 58/381/14-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. 10. 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 3. 2021

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 11. 2023