

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tritace Combi 2,5 mg/5 mg tvrdé tobolky
Tritace Combi 5 mg/5 mg tvrdé tobolky
Tritace Combi 10 mg/5 mg tvrdé tobolky
Tritace Combi 5 mg/10 mg tvrdé tobolky
Tritace Combi 10 mg/10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tritace Combi 2,5 mg/5 mg: Jedna tobolka obsahuje 2,5 mg ramiprilu a amlodipin-besilát odpovídající 5 mg amlodipinu.

Tritace Combi 5 mg/5 mg: Jedna tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a amlodipin-besilát odpovídající 5 mg amlodipinu.

Tritace Combi 10 mg/5 mg: Jedna tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a amlodipin-besilát odpovídající 5 mg amlodipinu.

Tritace Combi 5 mg/10 mg: Jedna tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a amlodipin-besilát odpovídající 10 mg amlodipinu.

Tritace Combi 10 mg/10 mg: Jedna tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a amlodipin-besilát odpovídající 10 mg amlodipinu.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík

Tritace Combi: Jedna tobolka obsahuje 0,26 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tritace Combi 2,5 mg/5 mg: tvrdé želatinové tobolky, velikost 1, víčko: neprůhledné světle růžové, tělo: neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

Tritace Combi 5 mg/5 mg: tvrdé želatinové tobolky, velikost 1, víčko: neprůhledné růžové, tělo: neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

Tritace Combi 10 mg/5 mg: tvrdé želatinové tobolky, velikost 1, víčko: neprůhledné tmavě růžové, tělo: neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

Tritace Combi 5 mg/10 mg: tvrdé želatinové tobolky, velikost 1, víčko: neprůhledné červeno-hnědé, tělo: neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

Tritace Combi 10 mg/10 mg: tvrdé želatinové tobolky, velikost 1, víčko: neprůhledné hnědé, tělo: neprůhledné bílé. Obsah tobolek: bílý nebo téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze u dospělých.

Přípravek Tritace Combi je indikován jako substituční léčba u pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně kontrolován ramipilem a amlodipinem podávaným souběžně ve stejných dávkách.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Tritace Combi se nemá používat k zahájení léčby hypertenze. Dávky jednotlivých složek mají být zvoleny individuálně s ohledem na pacientův profil a kontrolu krevního tlaku.

Je-li nutná úprava dávkování, má se provádět individuálně nejprve pomocí jednotlivých složek (ramiprilu a amlodipinu) a po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci přípravku Tritace Combi.

Doporučená denní dávka je jedna tobolka. Maximální denní dávka je jedna tobolka 10 mg/10 mg.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Ramipril je slabě dialyzovatelný, léčivý přípravek se má podávat několik hodin po dialýze.

Amlodipin není dialyzovatelný. Amlodipin se má podávat se zvláštní opatrností pacientům podstupujícím dialýzu.

Během léčby přípravkem Tritace Combi je nutné sledovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. V případě zhoršení funkce ledvin je třeba podávání přípravku Tritace Combi ukončit a jeho jednotlivé složky mají být podávány v adekvátně upravených dávkách.

Porucha funkce jater

Maximální denní dávka je 2,5 mg ramiprilu.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkování pro amlodipin; nastavení dávky musí proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnižší doporučené dávky (viz body 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být léčba amlodipinem zahájena nejnižší doporučenou dávkou a pomalu titrována.

Starší pacienti

U starších pacientů je doporučeno nižší počáteční dávkování a zvyšování dávek má probíhat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tritace Combi u dětí nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Vzhledem k tomu, že jídlo nemá vliv na absorpci ramiprilu a amlodipinu, může být přípravek Tritace Combi užíván nezávisle na jídle. Přípravek Tritace Combi se doporučuje užívat ve stejnou denní dobu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ramipril, amlodipin, ostatní ACE inhibitory (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu), deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Vztahující se k ramiprilu

- Současné užívání přípravku Tritace Combi s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AIIRA)).

- Současné užívání s léčbou sakubitrilem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5).
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie v jediné funkční ledvině.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Hypotenze nebo hemodynamicky nestabilní stav.

Vztahující se k amlodipinu

- 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

U pacientů léčených diuretiky se doporučuje postupovat s opatrností, neboť tyto pacienti mohou mít depleci tekutin a/nebo solí v organismu. Je třeba monitorovat renální funkce a hladiny draslíku v séru.

Vztahující se k ramiprilu

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

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 s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti zahájit jinou vhodnou léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

Pacienti s vysokým rizikem hypotenze

Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem:

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

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

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

- pacienti podstupující velkou operaci nebo během anestezie látkami, které navozují hypotenzi.

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

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

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

Starší pacienti

Viz bod 4.2.

Operace

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

Sledování renálních funkcí

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

Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). Riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) může být zvýšeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni léčivými přípravky, které mohou způsobovat angioedém, jako jsou inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin nebo inhibitory neprilysinu (NEP) (jako je racekadotril).

Kombinace ramiprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku angioedému (viz body 4.3 a 4.5).

V případě angioedému musí být léčba ramiprilem ukončena.

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

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

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergeny se v důsledku ACE inhibice zvyšují. Před desenzibilizací má být zváženo dočasné pozastavení léčby ramiprilem.

Sledování elektrolytů: hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byla pozorována hyperkalemie. K pacientům s rizikem výskytu hyperkalemie patří pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (> 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem, pacienti užívající draselné soli, draslík šetřící diuretika a další léky zvyšující hladinu draslíku v plazmě, nebo stavy, jako je například dehydratace, akutní srdeční dekompenzace a metabolická acidóza. Je-li současné užívání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelné sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).

Sledování elektrolytů: hyponatremie

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

Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anemie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou

leukopenii. Častější kontroly jsou doporučeny v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně onemocnění pojiva (např. lupus erythematodes nebo sklerodermie) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Etnické rozdíly

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

Kašel

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

Vztahující se k amlodipinu

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Zvláštní skupiny pacientů

Srdeční selhání

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Upozornění na pomocné látky

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

Vztahující se k ramiprilu

Kontraindikované kombinace

Souběžné podání ACE inhibitorů se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože zvyšuje riziko angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčba ramiprilem se nesmí zahájit, dokud od poslední dávky sakubitrilu/valsartanu neuplyne 36 hodin. Léčba sakubitrilem/valsartanem se nesmí zahájit, dokud od poslední dávky přípravku Tritace Combi neuplyne 36 hodin.

Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace při použití některých vysoce propustných dialyzačních membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou s dextran-sulfátem z důvodu zvýšeného rizika

závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Při léčbě tohoto typu je nutné uvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

Upozornění pro použití

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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).

Soli draslíku, heparin, draslík šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, trimethoprimu i ve fixní kombinaci se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol), takrolimu, cyklosporinu)

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

Antihypertenziva (např. diuretika) a jiné látky, které mohou snížit 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 sledovat krevní tlak.

Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky, které mohou měnit počet krvinek

Je zvýšená pravděpodobnost hematologických reakcí (viz bod 4.4).

Soli lithia

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

Antidiabetika včetně inzulínu

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

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina acetylsalicylová

Je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku ramiprilu. Současné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

Inhibitory mTOR nebo vildagliptin

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

Inhibitory neprilysinu (NEP)

Při souběžném podávání ACE inhibitorů a inhibitorů NEP (jako je racekadotril) bylo hlášeno zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Vztahující se k amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto

farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat a dávku případně 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 vedoucí k zesílení účinku na snížení krevního tlaku.

Dantrolen (infuze)

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je doporučeno 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. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a upravit dávkování takrolimu v případě potřeby.

Inhibitory mTOR

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

Cyklosporin

U zdravých dobrovolníků a jiných skupin pacientů nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí cyklosporinu a amlodipinu s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, kde byl pozorován variabilní nárůst minimálních koncentrací cyklosporinu (průměr 0 - 40 %).

U pacientů po transplantaci ledvin, kteří užívají amlodipin, má být věnována zvýšená pozornost sledování hladin cyklosporinu a v případě potřeby má být dávka cyklosporinu snížena.

Simvastatin

Při současném podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu došlo k 77% nárůstu expozice simvastatinu ve srovnání s podáváním samotného simvastatinu. Pro pacienty užívající amlodipin je limitní dávka simvastatinu 20 mg denně.

V klinických interakčních studiích amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vliv jednotlivých složek v tomto kombinovaném přípravku na těhotenství a kojení

Přípravek Tritace Combi se nedoporučuje užívat v prvním trimestru těhotenství a je kontraindikován ve druhém a třetím trimestru.

Přípravek Tritace Combi se nedoporučuje užívat během kojení. Při rozhodování o tom, zda pokračovat v kojení/ukončit kojení, či pokračovat v léčbě/ukončit léčbu přípravkem Tritace Combi, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

Těhotenství

Vztahující se k ramiprilu

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

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

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

Vztahující se k amlodipinu

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Použití v těhotenství se doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

Vztahující se k ramiprilu

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

Vztahující se k amlodipinu

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tritace Combi může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé nežádoucí účinky (např. příznaky snížení krevního tlaku jako jsou závratě, bolest hlavy, únava) mohou u pacientů snížit schopnost soustředění a reakce. To může představovat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště zapotřebí (např. řízení vozidel a obsluha strojů).

K tomuto může dojít především na počátku léčby nebo při přechodu z léčby jinými přípravky. Je nutná opatrnost, zvláště na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Součástí bezpečnostního profilu ramiprilu je výskyt přetrvávajícího suchého kašle a reakce související s hypotenzí. Mezi závažné nežádoucí účinky patří cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, angioedém, hyperkalemie, porucha funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během léčby amlodipinem jsou ospalost, závratě, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolesti břicha, nauzea, otoky kotníků, edém a únava.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

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).

Během léčby ramipilem a amlodipinem nezávisle na sobě, byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Ramipril	Amlodipin
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Eozinofilie	
	Vzácné	Snížený počet bílých krvinek (včetně neutropenie nebo agranulocytózy), snížený počet červených krvinek, pokles hladiny hemoglobinu, snížený počet krevních destiček	
	Velmi vzácné		Leukocytopenie, trombocytopenie
	Není známo	Selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anemie	
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné		Alergické reakce
	Není známo	Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšené antinukleární protilátky	
Endokrinní poruchy	Není známo	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšená hladina draslíku v krvi	
	Méně časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu	
	Velmi vzácné		Hyperglykemie
	Není známo	Snížená hladina sodíku v krvi	
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Depresivní nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	Insomnie, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
	Vzácné	Stav zmatenosti	Zmatenost
	Není známo	Poruchy pozornosti	
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, závratě	Somnolence, závratě, bolest hlavy (zejména na

			počátku léčby)
	Méně časté	Vertigo, parestezie, ztráta chuti, porucha vnímání chuti	Tremor, porucha vnímání chuti, synkopa, hypestezie, parestezie
	Vzácné	Tremor, poruchy rovnováhy	
	Velmi vzácné		Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Mozková ischemie včetně ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, 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	Porucha sluchu, tinnitus	
Srdeční poruchy	Časté		Palpitace
	Méně časté	Ischemie myokardu včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)
	Velmi vzácné		Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa	Zrudnutí
	Méně časté	Zrudnutí	Hypotenze
	Vzácné	Vaskulární stenóza, hypoperfuze, vaskulitida	
	Velmi vzácné		Vaskulitida
	Není známo	Raynaudův syndrom	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Dyspnoe
	Méně časté	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu, nosní kongesce	Kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální zánět, zažívací obtíže, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	Bolesti břicha, nauzea, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)
	Méně časté	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly velmi výjimečně hlášeny případy s	Zvracení, sucho v ústech

		fatálním průběhem), zvýšené hladiny pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva, bolest v horní části břicha včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech	
	Vzácné	Glositida	
	Velmi vzácné		Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní
	Není známo	Aftózní stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	
	Vzácné	Cholestatická žloutenka, poškození jaterních buněk	
	Velmi vzácné		Hepatitis, žloutenka, zvýšené hodnoty jaterních enzymů*
	Není známo	Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitis (velmi výjimečně s fatálním průběhem)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, hlavně makulopapulární	
	Méně časté	Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; pruritus, hyperhidróza	Alopecie, purpura, změny zabarvení 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, psoriatiformní dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy	Časté	Svalové spasmy, myalgie	Otoky kotníků, svalové křeče

pojivové tkáně	Méně časté	Artralgie	Artralgie, myalgie, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zhoršení preexistující proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	Poruchy močení, noční močení, zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Přechodná erektilní impotence, snížené libido	Impotence, gynekomastie
	Není známo	Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté		Edém
	Časté	Bolest na hrudi, únava	Únava, astenie
	Méně časté	Pyrexie	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
	Vzácné	Astenie	
Vyšetření	Méně časté		Zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti

*Ve většině případů s cholestázou

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Vztahující se k ramiprilu

Symptomy

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

Opatření

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpurná 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.

Vztahující se k amlodipinu

U lidí existují jen omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním.

Symptomy

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

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.

Opatření

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

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

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že užití aktivního uhlí až do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza nemá při předávkování větší význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů

ATC kód: C09BB07

Vztahující se k ramiprilu

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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 po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin, maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek jedné dávky obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobém podávání po dobu 2 let. Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního

poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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

Kardiovaskulární prevence:

Byla provedena preventivní placeboem kontrolovaná studie (HOPE-study), ve které byl přidáván ramipril ke standardní léčbě u více než 9 200 pacientů. Do studie byli zahrnuti pacienti se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění buď po aterosklerotickém kardiovaskulárním onemocnění (anamnéza ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních cév), nebo s diabetem mellitem a s minimálně jedním rizikovým faktorem (prokázaná mikroalbuminurie, hypertenze, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízká hladina HDL cholesterolu anebo kouření cigaret).

Studie prokázala, že ramipril statisticky významně snižuje incidenci infarktu myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a incidenci cévní mozkové příhody, samotných a kombinovaných (primárně kombinované příhody).

Tabulka 1. Studie HOPE: Výsledky				
	Ramipril (%)	Placebo (%)	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	Hodnota - p
Všichni pacienti	n=4645	n=4652		
Primárně 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
Cévní mozková příhoda	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Sekundární cílové parametry				
Úmrtí z jakékoliv příčiny	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Nutnost revaskularizace	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizace kvůli nestabilní angině pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizace kvůli srdečnímu selhání	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Komplikace spojené s diabetem mellitem	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Studie MICRO-HOPE, předdefinovaná podstudie studie HOPE, zkoumala účinek přidání ramiprilu 10 mg k současnému léčebnému režimu v porovnání s placebem u 3577 pacientů ve věku ≥ 55 let (bez omezení horní hranice věku) s převahou pacientů s diabetem 2. typu (a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem), s normálním anebo s vysokým krevním tlakem.

Primární analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientů, kteří ve studii užívali ramipril, a u 149 (8,4 %) pacientů užívajících placebo se rozvinula zjevná nefropatie, což odpovídalo RRR 24 %; 95% CI [3-40], p = 0,027.

Pediatrická populace

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

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

Vztahující se k amlodipinu

Mechanismus účinku

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

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny.

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

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

Použití u pacientů se srdečním selháním

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, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu nebo diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému

Studie léčby v prevenci infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie morbidit a mortality ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), sledovala srovnání léčby novějšími léky: amlodipin 2,5-10 mg/den (blokátor kalciového kanálu), lisinopril 10-40 mg/den (ACE inhibitor) jako léčba první volby proti léčbě thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5-25 mg/den v léčbě mírné až středně 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 CMP v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie), nebo jiné dokumentované aterosklerotické onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovanou na EKG či echokardiografií (20,9 %), současné kouření cigaret (21,9 %).

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

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starších)

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vztahující se k ramiprilu

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 po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu dosahuje 45 %.

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami.

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

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13-17 hodin po dávkách 5-10 mg a delší po nižších dávkách 1,25-2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturační kapacitou enzymu vázat ramiprilát. Při jednorázové perorální dávce ramiprilu je hladina ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléku nedetekovatelná. Účinek opakovaných dávek však není znám.

Porucha funkce ledvin (viz bod 4.2)

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

Porucha funkce jater (viz bod 4.2)

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

Kojení

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

Pediatrická populace

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

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

Clearance i distribuční objem se zvyšoval se zvyšujícím se věkem dětí u každé dávkové skupiny. Dávky 0,05 mg/kg u dětí dosahovaly srovnatelné úrovně expozice jako u dospělých léčených ramiprilem v dávce 5 mg. Při dávkách 0,2 mg/kg byla u dětí úroveň expozice vyšší, než odpovídá maximální doporučené dávce 10 mg na den u dospělých.

Vztahující se k amlodipinu

Absorpce, distribuce a vazba na bílkoviny

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

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas činí 35–50 hodin a slučuje se s podáváním 1x denně. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné látky a z 60 % ve formě metabolitů.

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vztahující se k ramiprilu

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

Studie s chronickým perorálním podáváním byly prováděny na potkanech, psech a opicích.

U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plazmatických elektrolytů a změny krevního obrazu.

V důsledku farmakodynamické aktivity ramiprilu bylo zaznamenáno výrazné zvětšení juxtaglomerulárního aparátu u psa a opice od denních dávek 250 mg/kg/den.

Potkani tolerovali denní dávky 2 mg/kg/den, psi 2,5 mg/kg/den a opice 8 mg/kg/den bez škodlivých účinků.

Studie reprodukční toxicity u potkana, králíka a opice neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti.

Fertilita nebyla zhoršená u samic ani u samců potkanů.

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

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

U velmi mladých potkanů bylo pozorováno nevratné poškození ledvin po podání jedné dávky ramiprilu.

Vztahující se k amlodipinu

Reprodukční toxikologie

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

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dnů a samice po dobu 14 dnů před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka - 10 mg na základě konceptu mg/m²).

V jiné studii na potkanech, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovených dle konceptu mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií i počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogenita, mutagenita

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

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky související s lékem jak na genové, tak i na chromosomální úrovni.

*Při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Mikrokrystalická celulóza

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Natrium-stearyl-fumarát

Tritace Combi 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg:

Plášť tobolky

Červený oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Želatina

Tritace Combi 10 mg/10 mg:

Plášť tobolky

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

Tritace Combi 2,5 mg/5 mg: 2 roky

Tritace Combi 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, 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

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tritace Combi 2,5 mg/5 mg: 58/333/14-C

Tritace Combi 5 mg/5 mg: 58/334/14-C

Tritace Combi 10 mg/5 mg: 58/335/14-C

Tritace Combi 5 mg/10 mg: 58/336/14-C

Tritace Combi 10 mg/10 mg: 58/337/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 9. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 6. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 12. 2023