

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RAMIZEK 2,5 mg/5 mg tvrdé kapsuly
RAMIZEK 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly
RAMIZEK 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly
RAMIZEK 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly
RAMIZEK 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

RAMIZEK 2,5 mg/5 mg tvrdé kapsuly:
Každá kapsula obsahuje 2,5 mg ramiprilu a amlodipínium-bezylát zodpovedajúci 5 mg amlodipínu.
RAMIZEK 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly:
Každá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a amlodipínium-bezylát zodpovedajúci 5 mg amlodipínu.
RAMIZEK 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly:
Každá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a amlodipínium-bezylát zodpovedajúci 10 mg amlodipínu.
RAMIZEK 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly:
Každá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a amlodipínium-bezylát zodpovedajúci 5 mg amlodipínu.
RAMIZEK 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly:
Každá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a amlodipínium-bezylát zodpovedajúci 10 mg amlodipínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly

RAMIZEK 2,5 mg/5 mg tvrdé kapsuly:
tvrdé želatínové kapsuly, približne 19 mm dlhé, viečko: nepriehľadné, svetlo ružovej farby, telo: nepriehľadné bielej farby. Obsah kapsuly: biely alebo takmer biely prášok.
RAMIZEK 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly:
tvrdé želatínové kapsuly, približne 19 mm dlhé, viečko: nepriehľadné, ružovej farby, telo: nepriehľadné bielej farby. Obsah kapsuly: biely alebo takmer biely prášok.
RAMIZEK 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly:
tvrdé želatínové kapsuly, približne 19 mm dlhé, viečko: nepriehľadné, červenohnedej farby, telo: nepriehľadné, biele farby. Obsah kapsuly: biely alebo takmer biely prášok.
RAMIZEK 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly:
tvrdé želatínové kapsuly, približne 19 mm dlhé, viečko: nepriehľadné, tmavoružovej farby, telo: nepriehľadné, bielej farby. Obsah kapsuly: biely alebo takmer biely prášok.
RAMIZEK 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly:
tvrdé želatínové kapsuly, približne 19 mm dlhé, viečko: nepriehľadné, hnedej farby, telo: nepriehľadné, bielej farby. Obsah kapsuly: biely alebo takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypertenzie u dospelých.

RAMIZEK je indikovaný na liečbu hypertenzie ako substitučná terapia u pacientov, ktorí sú dostatočne kontrolovaní ramiprilom a amlodipínom podávanými súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

RAMIZEK nemá byť používaný pre začatie liečby hypertenzie. Dávka každej zložky musí byť individuálna v závislosti na profile a krvnom tlaku pacienta.

Ak je potrebné zmeniť dávku, dávkovací režim má byť jednotlivo stanovený pomocou jednotlivých zložiek ramiprilu a amlodipínu a hneď ako budú stanovené, môže byť zmenený na RAMIPRIL.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula denne. Maximálna denná dávka je jedna kapsula 10 mg/10 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aby sa zistila optimálna úvodná a udržiavacia dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek, dávka sa má individuálne prispôbiť pacientovi oddelenou titráciou dávok zložiek ramiprilu a amlodipínu.

Denná dávka ramiprilu u pacientov s poruchou funkcie obličiek vychádza z klírensu kreatinínu. U pacientov s klírensom kreatinínu 10 – 60 ml/min je maximálna denná dávka RAMIZEKU 5 mg/10 mg. U pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 60 ml/min nie je potrebné žiadne zníženie maximálnej dennej dávky.

Ramipril je slabo dialyzovateľný, liek sa má podávať niekoľko hodín po vykonaní hemodialýzy. Amlodipín nie je dialyzovateľný. Amlodipín sa má podávať s mimoriadnou opatrnosťou pacientom, ktorí podstupujú dialýzu.

Počas liečby RAMIZEKOM sa má sledovať funkcia obličiek a hladina draslíka v sére. V prípade zhoršenia funkcie obličiek sa má podávanie RAMIZEKU ukončiť a jeho zložky sa majú podať vo vhodne upravených dávkach.

Porucha funkcie pečene

Maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu.

Starší pacienti

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, najmä pri maximálnej dávke RAMIZEKU 10 mg/10 mg. Je to kvôli väčšej pravdepodobnosti výskytu nežiaducich účinkov, a to najmä u veľmi starých a telesne slabých pacientov.

Úvodná dávka ramiprilu má byť nižšia a zvyšovanie dávky by malo prebiehať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku RAMIZEK u detí nebola stanovená.

V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Vzhľadom na to, že jedlo nemá vplyv na absorpciu ramiprilu a amlodipínu, môže sa RAMIZEK užívať nezávisle od jedla. Odporúča sa užívať RAMIZEK v rovnakú dennú dobu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na ramipril, amlodipín, iné ACE (angiotenzín konvertujúce enzýmy) inhibítory, dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V súvislosti s ramiprilom

- súbežné používanie RAMIZEKU s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- súbežná liečba sakubitriplom/valsartanom. Liečba RAMIZEKOM sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriplu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- história angioedému (vrodený, idiopatický alebo z dôvodu predchádzajúceho angioedému spôsobeného ACE inhibítormi alebo antagonistami receptora angiotenzínu II).
- extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5)
- významná bilaterálna renálna arteriálna stenóza alebo renálna arteriálna stenóza v jedinej funkčnej obličke
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- hypotenzia alebo hemodynamický nestabilný stav.

V súvislosti s amlodipínom

- závažná hypotenzia
- šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- obštrukcia výtokovej časti ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy)
- hemodynamicky nestabilné zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov liečených diuretikami sa odporúča opatnosť, pretože u týchto pacientov sa môže vyskytnúť úbytok tekutín a/alebo solí. Má sa sledovať funkcia obličiek a hladina draslíka v sére.

V súvislosti s ramiprilom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.“

Osobitné skupiny pacientov

Gravidita: počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi. Pokiaľ sa zväži, že je pokračovanie liečby ACE inhibítormi nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, pre ktorú bol preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Pokiaľ sa potvrdí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie

- Pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón.

U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia funkcie obličiek v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa ACE inhibítory alebo súbežne podané diuretikum podáva prvýkrát, alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Predpokladať významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón a počítať s lekárskej dohľadom, vrátane sledovania krvného tlaku, je potrebné napríklad u týchto pacientov:

- pacienti so závažnou hypertenziou
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhaním srdca

- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne)
- pacienti s unilaterálnou renálnou arteriálnou stenózou, pričom druhá oblička je funkčná
- pacienti, ktorí majú alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín alebo solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká)
- pacienti s cirhózou pečene a/alebo s ascitom
- pacienti podrobujúci sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.

Vo všeobecnosti sa pred začatím liečby odporúča upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhaním sa však úprava musí dôkladne zvážiť s ohľadom na riziko objemového preplnenia).

- Prechodné alebo trvalé zlyhávanie srdca po infarkte myokardu.

- Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie
Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekársky dohľad.

- *Starší pacienti*

Pozri časť 4.2.

Operácia

Odporúča sa, aby sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ako napríklad ramiprilom, ukončila v prípadoch, kedy je to možné, jeden deň pred operáciou.

Sledovanie renálnej funkcie

Pred začatím liečby a počas liečby sa má sledovať renálna funkcia a v prípade potreby sa má upraviť dávkovanie, najmä v počiatočných týždňoch liečby. Dôkladné sledovanie je potrebné najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Riziko poruchy funkcie obličiek je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo po transplantácii obličky.

Angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.8). V prípade výskytu angioedému sa musí liečba ramiprilom ukončiť.

Bezodkladne sa musí začať núdzová liečba. Pacient musí zostať na pozorovaní najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). Prejavil sa abdominálnou bolesťou (s nauzeou a vracaním alebo bez nich).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky ramiprilu. Liečba RAMIZEKOM sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mechanistic target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa následkom ACE inhibície zvyšuje. Pred desenzibilizáciou sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby ramiprilom.

Monitorovanie elektrolytov: hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Tento účinok u pacientov s normálnou funkciou obličiek zvyčajne nie je významný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrady soli), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol, tiež nazývaný ako trimetoprim/sulfmetoxazol, a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínového receptora, však môže dôjsť k hyperkaliémii. Draslík šetriace diuretiká a blokátory angiotenzínového receptora sa majú používať s opatrnosťou u pacientov dostávajúcich inhibítory ACE a majú sa monitorovať hladiny draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Monitorovanie elektrolytov: hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom bol pozorovaný syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone) a následná hyponatriémia. Preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín sodíka najmä u starších ľudí, ako aj u ostatných pacientov s rizikom hyponatriémie.

Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza, ako aj trombocytopénia a anémia a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť možnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v začiatkovej fáze liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermiu) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Etnické rozdiely

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej rasy.

Podobne ako iné ACE inhibítory, ramipril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie hypertenzie s nízkou hladinou renínu v černošskej populácii s hypertenziou.

Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Charakteristicky je kašeľ neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Pri diferenciálnej diagnóze kašľa sa má vziať do úvahy kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom.

V súvislosti s amlodipínom

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti so zlyhávaním srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobých, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so závažným zlyhaním srdca (NYHA trieda III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine dostávajúcej placebo (pozri časť 5.1). Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu, by mali byť používané s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Amlodipín by preto mala byť začatá na dolnom konci rozsahu dávkovania a s opatrnosťou, a to ako na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie môže byť potrebné u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

U starších pacientov sa má dávka zvyšovať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súvislosti s ramiprilom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Kontraindikované kombinácie

Extrakorporálne liečby, umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako je dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitnou lipoproteínovou aferézou s dextransulfátom pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pri takejto liečbe sa vyžaduje, aby sa zvažilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikované, z dôvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu. Sakubitriľ/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky ramipriľu.

Opatrenia pri používaní

Lieky zvyšujúce riziko vzniku angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotriľom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku vzniku angioedému (pozri časť 4.4).

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených ramiprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní ramipriľu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako sú napr. blokátory receptorov angiotenzínu II, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie ramipriľu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Cyklosporín a takrolimus

Pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov s cyklosporínom a takrolimom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie liečivá, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútne príjem alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín)

Predpokladá sa zvýšenie rizika vzniku hypotenzie (pozri časť 4.2 - diuretiká).

Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie liečivá (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, adrenalin), ktoré môžu znižovať antihypertenzívny účinok ramiprilu
Odporúča sa sledovať krvný tlak.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokaínamid, cytostatiká a ďalšie liečivá, ktoré môžu ovplyvniť počet krviniek
Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Soli lítia: vylučovanie lítia sa môže vplyvom ACE inhibítorov znížiť, a preto sa môže zvýšiť toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať.

Antidiabetiká vrátane inzulínu: môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová: predpokladá sa zníženie antihypertenzívneho účinku ramiprilu. Navyše môže súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka v krvi.

V súvislosti s amlodipínom

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibítory CYP3A4: súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu, čo vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický preklad týchto PK variantov môže byť výraznejší u starších pacientov. Preto môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4: pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, *Hypericum perforatum* - ľubovník bodkovaný) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože biologická dostupnosť môže byť zvýšená u niektorých pacientov, čo má za následok zvýšený účinok na zníženie krvného tlaku.

Dantrolén (infúzia): u zvierat, letálna ventrikulárna fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps sú pozorované v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolenu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie, sa odporúča, aby vyhlo súčasnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a v riadení malígnej hypertermie.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Amlodipín s účinkom na zníženie krvného tlaku môže zosilniť antihypertenzný účinok iných liekov, ktoré znižujú krvný tlak.

Takrolimus: pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne objasnený. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientovi liečenému takrolimom si vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a úprava dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibítory: mTOR inhibítory ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A. Pri súbežnom užívaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvyšovať expozíciu inhibítorov mTOR.

Cyklosporín: neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo iných populácií, s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, kde sa pozorovala premenlivá najnižšia koncentrácia cyklosporínu (priemerne 0% až 40%). Je potrebné zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličiek liečených amlodipínom a podľa potreby znížiť dávku cyklosporínu.

Simvastatín: súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. Obmedziť dávky simvastatínu na 20 mg denne u pacientov s amlodipínom.

V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetické vlastnosti atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek v tomto kombinovanom lieku v gravidite a pri dojčení: RAMIZEK sa neodporúča podávať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

RAMIZEK sa neodporúča podávať počas dojčenia. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu RAMIZEKOM je potrebné zobrať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku.

Gravidita

V súvislosti s ramiprilom

Ramipril sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak je gravidita potvrdená, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba.

Liečba ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri tiež časť 5.3). Ak sa vyskytne expozícia ACE inhibítorom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, musia byť dôkladne sledované pre možnú hypotenziu, oligúriu a hyperkaliémiu (pozri časti 4.3 a 4.4).

V súvislosti s amlodipínom

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorú dojča dostalo, sa odhaduje s interkvartilným rozsahom 3 – 7 %, maximálne 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy.

V štúdiách na zvieratách reprodukčná toxicita bola pozorovaná pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča, len ak nie je k dispozícii bezpečnejšia alternatíva a ak samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie

V súvislosti s ramiprilom

Pretože nie sú k dispozícii dostatočné informácie o používaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2), používanie ramiprilu neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, a to najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne

narodeného dieťaťa.

V súvislosti s amlodipínom

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dieťa nie je známy. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu amlodipínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie boli hlásené u niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov. Klinické údaje nie sú dostatočné, pokiaľ ide o potenciálny účinok amlodipínu na fertilitu. Viaceré štúdie na zvieratách preukázali negatívny vplyv amlodipínu na mužskú plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

RAMIZEK má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku ako napríklad závrat, bolesť hlavy, únava) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti zvlášť dôležité (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov). Môže sa to stať najmä na začiatku liečby, alebo ak sa prechádza z iných liekov na Ramizek. Po užití prvej dávky alebo po prvom užití zvýšenej dávky sa odporúča niekoľko hodín ne viesť vozidlo ani neobsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil ramiprilu zahŕňa pretrvávajúci suchý kašeľ a reakcie spojené s hypotenziou.

Medzi závažné nežiaduce reakcie patrí mŕtvica, infarkt myokardu, angioedém, hyperkaliémia, zhoršenie funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, závažné kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby amlodipínom sú ospalosť, závrat, bolesti hlavy, búšenie srdca, návaly, bolesti brucha, nevoľnosť, opuch členkov, opuchy a únava.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené počas liečby ramiprilom a amlodipínom samostatne:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Ramipril	Amlodipín
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Menej časté	Eozinofília	
	Zriedkavé	Znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), znížený počet červených krviniek, pokles hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek	
	Veľmi zriedkavé		Leukocytopénia, trombocytopénia
	Neznáme	Zlyhanie kostnej drene, pancytopénia, hemolytická anémia	
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Veľmi zriedkavé		Alergické reakcie
	Neznáme	Anafylaktické alebo	

		anafylaktoidné reakcie, zvýšené antinukleárne protilátky	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Časté	Zvýšená hladina draslíka v krvi	
	Menej časté	Anorexia, znížená chuť do jedla	
	Veľmi zriedkavé		Hyperglykémia
	Neznáme	Znížená hladina sodíka v krvi	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	Neznáme	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	
<i>Psychické poruchy</i>	Menej časté	Zhoršená nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	Veľmi zriedkavé	Stav zmätenosti	Zmätenosť
	Neznáme	Poruchy pozornosti	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy, závrat	Ospalosť, závraty, bolesti hlavy (najmä na začiatku liečby)
	Menej časté	Vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia,	Tras, poruchy chuti, synkopa, hypoestézia, parestézia
	Zriedkavé	Trasenie, poruchy rovnováhy	
	Veľmi zriedkavé		Hypertónia periférna neuropatia
	Neznáme	Mozgová ischemia vrátane mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického záchvatu, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálenia, parosmia	Extrapyramidálne poruchy
<i>Poruchy oka</i>	Časté		Poruchy videnia (vrátane diplopie)
	Menej časté	Poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia	
	Zriedkavé	Konjunktivitída	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Menej časté		Tinnitus
	Zriedkavé	Zhoršený sluch, tinnitus	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Časté		Palpitácie
	Menej časté	Ischemia myokardu vrátane angíny pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a fibrilácie predsiení)
	Veľmi zriedkavé		Infarkt myokardu
<i>Poruchy ciev</i>	Časté	Hypotenzia, znížený	Začervenanie

		ortostatický krvný tlak, synkopa	
	Menej časté	Sčervenanie	Hypotenzia
	Zriedkavé	Vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída	
	Veľmi zriedkavé		Vaskulitída
	Neznáme	Raynaudov fenomén	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté	Neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	Dýchavičnosť
	Menej časté	Bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy, nazálna kongescia	Kašeľ, rinitída
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	Zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy chuti, abdominálna nepohoda, dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	Bolesti brucha, nevoľnosť, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	Pankreatitída (pri ACE inhibítorech boli veľmi výnimočne hlásené prípady fatálneho konca), zvýšené pankreatické enzýmy, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	Vracanie, sucho v ústach
	Zriedkavé	Glositída	
	Veľmi zriedkavé		Pankreatitída, gastritída, hyperplázia ďasien
	Neznáme	Aftózna stomatitída	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Menej časté	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	
	Zriedkavé	Cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie	
	Veľmi zriedkavé		Hepatitída, žltáčka, zvýšenie pečeňových enzýmov *
	Neznáme	Akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom)	Toxická epidermálna nekrolýza
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Vyrážka najmä makulopapulárna	
	Menej časté	Angioedém; veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; pruritus, hyperhidróza	Alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária
	Zriedkavé	Exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza	
	Veľmi	Fotosenzitívne reakcie	Angioedém, multiformný

	zriedkavé		erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevenson-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevenson-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém, alopecia	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Časté	Svalové spazmy, myalgia	Opuch členkov, svalové kŕče
	Menej časté	Artralgia	Artralgia, myalgia, bolesti chrbta
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Menej časté	Zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie preexistujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Poruchy močenia, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Menej časté	Prechodná erektilná impotencia, znížené libido	Impotencia, gynekomastia
	Neznáme	Gynekomastia	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Veľmi časté		Opuchy
	Časté	Bolesť na hrudníku, únava	Únava, asténia
	Menej časté	Pyrexia	Bolesť na hrudníku, bolesť, celkový pocit nepohody
	Zriedkavé	Asténia	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Menej časté		Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

* najčastejšie s cholestázou

Pediatrická populácia

Bezpečnosť ramiprilu sa sledovala u 325 detí a dospelých vo veku 2-16 rokov v 2 klinických skúšaníach. Kým charakter a závažnosť nežiaducich udalostí sú podobné tým u dospelých, frekvencia nasledujúcich udalostí je vyššia u detí:

Tachykardia, nazálna kongescia a rinitída, „časté“ (t. j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pediatrickej populácie a „menej časté“ (t. j. $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) u populácie dospelých.

Konjunktivitída, „časté“ (t. j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pediatrickej populácie a „zriedkavé“ ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) u populácie dospelých.

Tremor a artikária, „menej časté“ (t. j. $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) u pediatrickej populácie a „zriedkavé“ ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) u populácie dospelých.

Celkový bezpečnostný profil ramiprilu u pediatrických pacientov sa významne nelíši od bezpečnostného profilu u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V súvislosti s ramiprilom

Príznaky

K príznakom spojeným s predávkovaním ACE inhibítormi môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

Liečba

Pacient má byť dôkladne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxifikáciu (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa-1 adrenergných agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z celkového obehu odstraňuje zle.

V súvislosti s amlodipínom

U ľudí sú obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním.

Príznaky

Dostupné údaje naznačujú, že celkové predávkovanie môže viesť k výraznej periférnej vazodilatácii a pravdepodobne k reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená systémová hypotenzia vedúca až k šoku s následkom úmrtia.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Klinicky významná hypotenzia, ktorá je následkom predávkovania amlodipínom, vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu zahŕňajúcu časté monitorovanie funkcie srdca a pľúc, vyvýšenie rúk a nôh a monitorovanie objemu cirkulujúcich tekutín a výdaja moču.

Vazokonstrikčná látka môže byť užitočná pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku, za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť užitočné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo, že podanie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu. Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, dialýza bude mať pravdepodobne malý účinok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a blokátory kalciového kanála

ATC kód: C09BB07

Ramipril

Mechanizmus účinku

Ramiprilát, účinný metabolit neaktívnej formy tzv. „prodrug“ ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a v tkanive tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na aktívnu vazokonstrikčnú látku angiotenzín II a tiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu spôsobuje vazodilatáciu.

Keďže angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje zníženie sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu ACE inhibítorom bola nižšia u pacientov čiernej pleti (afro-karibská populácia) s hypertenziou (zvyčajne ide o populáciu s nízkorenínovou hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzívne vlastnosti

Užívanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej artériovej rezistencie. Veľké zmeny v prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie zvyčajne nenastávajú. Podanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku v ležiacej polohe a v stoji bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie. U väčšiny pacientov sa antihypertenzný účinok jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom užití. Najvyšší účinok jednorazovej dávky sa zvyčajne dosiahne 3 až 6 hodín po perorálnom užití. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky zvyčajne trvá 24 hodín.

Maximálny antihypertenzný účinok kontinuálnej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejaví po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok zostal zachovaný aj počas dlhodobej liečby trvajúcej 2 roky. Náhle ukončenie liečby ramiprilom nemá za následok rýchle a nadmerné zvýšenie krvného tlaku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kardiovaskulárna prevencia

Uskutočnila sa preventívna placebo kontrolovaná štúdia (HOPE-study), kde sa pridával ramipril k štandardnej liečbe u viac ako 9 200 pacientov. Do štúdie boli zaradení pacienti so zvýšeným rizikom kardiovaskulárneho ochorenia buď po aterotrombotickom kardiovaskulárnom ochorení (koronárne ochorenie srdca v anamnéze, mozgová príhoda alebo periférne vaskulárne ochorenie) alebo s diabetom mellitus a aspoň ešte jedným prídavným rizikovým faktorom (preukázaná mikroalbuminúria, hypertenzia, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízka hladina vysokodenzitného lipoproteínového cholesterolu alebo fajčenie cigariet).

Štúdia preukázala, že ramipril štatisticky významne znižuje výskyt infarktu myokardu, smrti z kardiovaskulárnej príčiny a mozgovej príhody, samotných a kombinovaných (primárne kombinované udalosti).

Tabuľka 1. Štúdia HOPE: hlavné výsledky				
	Ramipril	Placebo	Relatívne riziko (95 % interval spôľahlivosti)	p-hodnota
	%	%		
Všetci pacienti	n=4,645	N=4,652		
Primárne kombinované udalosti	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
Smrť z kardiovaskulárnej príčiny	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Mozgová príhoda	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundárne koncové ukazovatele				
Smrť z akejkoľvek príčiny	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Potreba revaskularizácie	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalizácia kvôli nestabilnej angíne	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizácia kvôli zlyhaniu srdca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Komplikácie súvisiace s diabetom	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Štúdia MICRO-HOPE, preddefinovaná podštúdia štúdie HOPE, skúmala účinok pridania ramiprilu 10 mg k súčasnému liečebnému režimu v porovnaní s placebo u 3 577 pacientov vo veku ≥ 55 rokov (bez limitácie hornej hranice veku) s prevahou pacientov s diabetom 2. typu (a aspoň jedným ďalším CV rizikovým faktorom), s normálnym tlakom alebo s vysokým tlakom.

Primárna analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientov v štúdiu užívajúcich ramipril a u 149 (8,4 %) pacientov užívajúcich placebo sa rozvinula zjavná nefropatia, čo zodpovedalo RRR 24 %; 95 % CI [3-40], $p = 0,027$.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu, do ktorej bolo zaradených 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73% primárna hypertenzia) vo veku 6-16 rokov, pacienti dostávali buď nízku dávku, strednú dávku alebo vysokú dávku ramiprilu na dosiahnutie plazmatickej koncentrácie ramiprilátu zodpovedajúcej rozsahu dávok u dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg na základe telesnej hmotnosti. Na konci štvrtého týždňa bol ramipril pri najvyššej dávke neúčinný, pokiaľ ide o ukazovateľ zníženia systolického krvného tlaku, ale diastolický krvný tlak sa pri najvyššej dávke znížil. Stredné aj vysoké dávky ramiprilu ukázali významnú redukciu aj systolického diastolického krvného tlaku u detí s potvrdenou hypertenziou. Tento účinok nebol sledovaný v randomizovanej, dvojito zaslepenej, stiahnutej štúdiu s eskaláciou dávky v trvaní 4 týždňov s 218 pediatrickými pacientmi vo veku 6-16 rokov (75% primárna hypertenzia), kde sa u diastolického aj u systolického tlaku preukázala mierna odozva, ale nie štatisticky významný návrat na základnú hodnotu, vo všetkých skúšaných hladinách dávok [nízka dávka (0,625 mg – 2,5 mg), stredná dávka (2,5 mg – 10 mg) alebo vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] ramiprilu v závislosti od telesnej hmotnosti. V skúmanej pediatrickej populácii ramipril nemal lineárnu odpoveď na dávku.

Amlodipín

Mechanizmus účinku

Amlodipín inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkého svalstva srdca a ciev (blokátor pomalého kanála alebo antagonista kalciového iónu).

Mechanizmus jeho antihypertenzného účinku je výsledkom priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo ciev, čo vedie k zníženiu periférnej cievnej rezistencie. Presný mechanizmus, ktorým zmierňuje angínu pectoris nie je úplne objasnený; môžu byť zapojené dva nasledujúce mechanizmy:

1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tým znižuje celkový periférny odpor (afterload). Keďže nespôsobuje reflexnú tachykardiu, spotreba energie v myokarde a jeho nároky na kyslík sa znižia.

2) Dilatáciou hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických regiónoch zlepšuje zásobovanie kyslíkom. Týmto mechanizmom zvyšuje zásobovanie myokardu kyslíkom aj v prípade spazmu koronárnej tepny (Prinzmetalova alebo variantná angína).

U pacientov trpiacich hypertenziou dochádza pri podaní jednej dennej dávky ku klinicky významnému zníženiu krvného tlaku v ležiacej polohe aj v stoji, ktoré pretrváva 24 hodín. Vzhľadom na pomalý nástup účinku, akútna hypotenzia nie je dôvodom na jeho podanie.

Amlodipín sa nedáva do súvislosti so žiadnym nežiaducim účinkom na metabolizmus: nemá vplyv na hladinu lipidov v plazme, cukru v krvi a kyseliny močovej v sére a bol vhodný pre použitie u pacientov s astmou.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Vdlhodobej placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov s NYHA III a IV srdcového zlyhania bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov naznačujúcich základné ischemické ochorenie, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, srdcových glykozidov a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spájaný so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému.

Liečba na prevenciu infarktu (štúdia ALLHAT)

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, mortality, nazývaná Antihypertenzívna a hypolipidemická liečba, aby sa zabránilo Heart Attack Trial (štúdia ALLHAT) bola vykonaná terapia na porovnanie novších liekov: amlodipín 2,5 - 10 mg / d (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg / d (ACE-inhibítor) ako prvá línia terapie k tomu tiazidové diuretiká, chlortalidónom 12,5-25 mg / d pri miernej až stredne ťažkej hypertenzie.

Celkom 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starší boli randomizovaní a sledovaní po priemernú dobu 4,9 rokov. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor ICHS vrátane: predchádzajúceho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred vstupom do štúdie) alebo dokumentácie iného aterosklerotického KVO (celkovo 51,5%), diabetes 2. typu (36,1%), HDL-C <35 mg / dl (11,6%), hypertrofiu ľavej srdcovej komory diagnostikovaná na elektrokardiograme alebo echokardiografia (20,9%), aktuálne fajčenie cigariet (21,9%).

Primárnym cieľ bol zložený z fatálnej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. Nebol významný rozdiel v primárnom cieľi medzi amlodipínu na základe terapie a terapie na chlortalidónovej báze: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07), p = 0,65. Medzi sekundárne koncové body, výskyt srdcového zlyhania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa) bol v porovnaní so skupinou chlortalidónovou (10,2 %% oproti 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] významne vyššia v skupine s amlodipínom p <0,001). Avšak, tam nebol žiadny významný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi terapiou založenej na amlodipíne a terapia na chlortalidónovej báze. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p = 0,20.

Deti a dospievajúci (vo veku 6 rokov a staršie)

V štúdií zahrňajúcej 268 detí vo veku 6-17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie 2,5 mg a 5,0 mg dávky amlodipínu s placebom ukázali, že obe dávky znižovali systolický krvný tlak signifikantne viac ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný.

Neboli skúmané dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pubertu a všeobecný vývoj. Dlhodobá účinnosť amlodipínu na terapiu v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti tiež nebola stanovená.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s RAMIZEKOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie vo schválenej indikácii (pozri časť 4.2 informácie o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ramipril

Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu: maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilu sa dosahujú v priebehu jednej hodiny. Na základe údajov o množstve ramiprilu vylúčenom močom sa odhaduje, že rozsah absorpcie je minimálne 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2 - 4 hodiny po užití ramiprilu. Plazmatické koncentrácie ramiprilátu v rovnovážnom stave po užívaní zvyčajných dávok ramiprilu jedenkrát denne sa dosahujú približne na štvrtý deň liečby.

Distribúcia

Väzba ramiprilu na bielkoviny v sére je približne 73 % a v prípade ramiprilátu je to približne 56 %.

Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazínu, kyselinu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Eliminácia

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Pokles plazmatických koncentrácií ramiprilátu je viacfázový. Pre svoj silný účinok, nasýtitelnú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu, má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych plazmatických koncentráciách.

Po opakovanom podávaní ramiprilu jedenkrát denne bol účinný polčas koncentrácií ramiprilátu 13-17 hodín po dávkach 5-10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25 - 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturovateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky ramiprilu bola hladina v materskom mlieku nemerateľná. Avšak účinok opakovaných dávok nie je známy.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu je priamo úmerný klírensu kreatinínu. Toto má za následok zvýšené plazmatické koncentrácie ramiprilátu, ktoré klesajú pomalšie ako u jedincov s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene bol metabolizmus ramiprilu na ramiprilát oneskorený kvôli zníženej aktivite pečenej esterase a plazmatické hladiny ramiprilu u týchto pacientov boli zvýšené. Maximálne koncentrácie ramiprilátu u týchto pacientov však nie sú odlišné v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

Laktácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky ramiprilu bola hladina ramiprilu a jeho metabolitov v materskom mlieku nemerateľná. Avšak účinok opakovaných dávok nie je známy.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických hypertenzných pacientov vo veku 2-16 rokov vážiach >10 kg. Po dávkach od 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a extenzívne metabolizoval na ramiprilát. Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu sa dosiahla v intervale 2-3 hodín. Klírens ramiprilátu vysoko koreloval s protokolom o telesnej hmotnosti ($p < 0,01$) ako aj s dávkou ($p < 0,001$). Klírens a distribučný objem narastal so stúpajúcim vekom detí vo všetkých skúšaných hladinách dávok. Dávka 0,05 mg /kg u detí dosiahla hladinu expozície porovnateľnú s tou, ktorá sa dosiahla u dospelých liečených ramiprilom 5 mg. Dávka 0,2 mg/kg u detí mala za následok hladinu expozície vyššiu ako maximálna odporúčaná dávka 10 mg za deň u dospelých.

Amlodipín

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s maximálnymi hladinami v krvi 6 až 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80%. Distribučný objem je približne 21 l / kg. *In vitro* štúdie ukázali, že približne 97,5% cirkulujúceho amlodipínu sa viaže na bielkoviny v plazme.

Biologická dostupnosť nie je ovplyvnená príjmom jedla.

Biotransformácia / eliminácia

Terminálny eliminačný polčas v plazme je asi 35 až 50 hodín, a je v súlade s podávaním raz denne. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity s 10 % materskej látky a 60 % metabolitov vylúčených v moči.

Porucha funkcie pečene

Sú k dispozícii iba veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečevou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo vedie k dlhšiemu polčasu a nárastu AUC približne o 40-60 %.

Starší ľudia

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií je podobný u starších a mladších jedincov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu byť znížený spolu so zvýšením AUC a predĺžením eliminačného polčasu. Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním bolo podľa očakávania vzhľadom na skúmanú vekovú skupinu pacientov.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia bola vykonaná u 74 detí s hypertenziou vo veku 1-17 rokov (s 34 pacientmi vo veku 6 až 12 rokov a s 28 pacientmi vo veku od 13-17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach medzi 1,25 a 20 mg podávaných buď jedenkrát alebo dvakrát denne. U detí od 6 do 12 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat, a u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov bol 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. Bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii medzi jednotlivcami. Údaje uvádzané u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V súvislosti s ramiprilom

Perorálne podanie ramiprilu nepreukázalo akútnu toxicitu u hlodavcov a psov.

Štúdie s chronickým perorálnym podávaním sa uskutočnili na potkanoch, psoch a opiciach.

U týchto troch živočíšnych druhov sa zistili zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov a zmeny krvného obrazu.

V dôsledku farmakodynamickej aktivity ramiprilu sa zaznamenalo výrazné rozšírenie juxtaglomerulárneho aparátu u psov a opíc od denných dávok 250 mg/kg/deň. Potkany tolerovali denné dávky 2 mg/kg/deň, psy 2,5 mg/kg/deň a opice 8 mg/kg/deň bez škodlivých účinkov.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, králikoch a opiciach nepreukázali žiadne teratogénne vlastnosti.

Fertilita potkanov nebola zhoršená ani u samcov, ani u samíc.

Podanie ramiprilu samiciam potkanov vo fetálnom období a počas laktácie spôsobilo nevratné poškodenie obličiek (dilatáciu obličkovej panvičky) u mláďat pri denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších.

Intenzívne testovanie mutagenity s použitím niekoľkých testovacích systémov nepreukázalo, že by mal ramipril mutagénne alebo genotoxické vlastnosti.

Nezvratné poškodenie obličiek bolo pozorované u veľmi mladých potkanov keď bola podaná jednorazová dávka ramiprilu.

V súvislosti s amlodipínom

Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený termín pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a pokles v prežívaní mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších ako sú maximálne odporúčané dávky u ľudí stanovené v mg/kg.

Zhoršenie fertility

Pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg stanovenej na mg/m²) sa neprejavil žiadny účinok na fertilitu u potkanov užívajúcich amlodipín (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej samice potkanov užívali amlodipínium-bezylát počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí stanovenou na mg/kg, sa zistilo zníženie hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu v plazme, ako aj zníženie hustoty spermy a počtu zreých spermatidov a Sertolihových buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v strave počas dvoch rokov, v koncentráciách vypočítaných na dosiahnutie denných dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázala žiadna karcinogenicita. Najvyššia dávka (pre myši podobná a pre potkany dvojnásobne* vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg stanovenej na mg/m²) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke u myši, nie však u potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky liečiva na úrovni génov alebo chromozómov.

*Stanovené na hmotnosť pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza
bezvodý hydrogenufosforečnan vápenatý
kukuričný škrob, predželatínovaný
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
stearyl-fumarát sodný

Telo a viečko kapsuly (2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg, 5 mg/10 mg)

červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

Telo a viečko kapsuly (10 mg /10 mg)

žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2,5 mg/5 mg, tvrdé kapsuly: 2 roky

5 mg/5 mg, tvrdé kapsuly, 10 mg/5 mg, tvrdé kapsuly, 5mg/10mg tvrdé kapsuly a 10mg/10mg tvrdé kapsuly: 30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Al/PVC/Al blistre

Veľkosť balení: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

RAMIZEK 2,5 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0026/15-S

RAMIZEK 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0027/15-S

RAMIZEK 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly: 58/0028/15-S

RAMIZEK 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0029/15-S

RAMIZEK 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly: 58/0030/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024