

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Egiramlon 5 mg/5 mg  
Egiramlon 5 mg/10 mg  
Egiramlon 10 mg/5 mg  
Egiramlon 10 mg/10 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Egiramlon 5 mg/5 mg:

5 mg ramiprilu, 5 mg amlodipínu (vo forme 6,95 mg amlodipínium-bezylátu) v 1 tvrdej kapsule.

Egiramlon 5 mg/10 mg:

5 mg ramiprilu, 10 mg amlodipínu (vo forme 13,9 mg amlodipínium-bezylátu) v 1 tvrdej kapsule.

Egiramlon 10 mg/5 mg:

10 mg ramiprilu, 5 mg amlodipínu (vo forme 6,95 mg amlodipínium-bezylátu) v 1 tvrdej kapsule.

Egiramlon 10 mg/10 mg:

10 mg ramiprilu, 10 mg amlodipínu (vo forme 13,9 mg amlodipínium-bezylátu) v 1 tvrdej kapsule.

Pomocné látky so známym účinkom

Egiramlon 5 mg/5 mg

Obal 5 mg/5 mg tvrdej kapsuly obsahuje červeň alluru AC-FD&C červeň 40 (E129) v nasledovnom množstve:

0,0288 mg/telo; 0,0192 mg/viečko

Egiramlon 5 mg/10 mg:

Obal 5 mg/10 mg tvrdej kapsuly obsahuje azorubín, karmoizín (E122) v nasledovnom množstve:

0,2542 mg/viečko

Egiramlon 10 mg/5 mg:

Obal 10 mg/5 mg tvrdej kapsuly obsahuje červeň alluru AC-FD&C červeň 40 (E129) v nasledovnom množstve:

0,0384 mg/viečko

Egiramlon 10 mg/10 mg:

Obal 10 mg/10 mg tvrdej kapsuly obsahuje azorubín, karmoizín (E122) v nasledovnom množstve:

0,3813 mg/telo; 0,2542 mg/viečko

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Egiramlon 5 mg/5 mg: neoznačené tvrdé želatínové kapsuly typu Coni snap, číslo 2, s nepriehľadným telom ametystovej (tmavoružová) farby a nepriehľadným viečkom ametystovej farby (tmavoružová), naplnené bielym alebo skoro bielym granulovaným práškom.

Egiramlon 5 mg/10 mg: neoznačené tvrdé želatínové kapsuly typu Coni snap, číslo 0, s nepriehľadným telom telovej farby (svetloružová) a nepriehľadným viečkom tmavočervenej farby, naplnené bielym alebo skoro bielym granulovaným práškom.

Egiramlon 10 mg/5 mg: neoznačené tvrdé želatínové kapsuly typu Coni snap, číslo 0, s nepriehľadným telom telovej farby (svetloružová) a nepriehľadným viečkom ametystovej farby (tmavoružová), naplnené bielym alebo skoro bielym granulovaným práškom.

Egiramlon 10 mg/10 mg: neoznačené tvrdé želatínové kapsuly typu Coni snap, číslo 0, s nepriehľadným telom tmavočervenej farby a nepriehľadným viečkom tmavočervenej farby, naplnené bielym alebo skoro bielym granulovaným práškom.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Egiramlon je indikovaný na liečbu hypertenzie ako substitučná terapia u pacientov, ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liekmi podávanými súčasne na rovnakej úrovni dávok, aká je v kombinácii, ale v samostatných tabletách.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Egiramlon je indikovaný u pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne kontrolovaný individuálne podávaným monokomponentným liekom v rovnakom dávkovaní ako je odporúčaná pevná dávka kombinácie.

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula danej sily.

Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby.

Ak je potrebné prispôbiť dávkovanie, tak len s použitím monokomponentného lieku a po nastavení na vhodnú dávku je možné prejsť na fixnú kombináciu.

Egiramlon sa odporúča iba pacientom, ktorí boli prevedení na minimálnu dávku 5 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu ako optimálnu udržiavaciu dávku počas titrácie dávok monokomponentov.

#### Dospelí

U pacientov, ktorí sú liečení diuretikami, je potrebná opatrnosť, keďže títo pacienti môžu mať depléciu objemu a/alebo soli v organizme. Majú sa monitorovať renálne funkcie a hladina draslíka v sére.

#### Osobitné skupiny pacientov:

##### Porucha funkcie pečene

Odporúčané dávkovanie nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene; preto zvolenie dávky sa má vykonávať s opatrnosťou a má začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu (pozri časti 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipínu nebola študovaná pri ťažkej poruche funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene má podávanie amlodipínu začať najnižšou dávkou a pomaly ju zvyšovať.

U pacientov s poruchou funkcie pečene má liečba *ramiprilom* začať len pod dôkladným dohľadom lekára a maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu. Egiramlon sa u týchto pacientov nemá používať, pretože obsahuje dávku ramiprilu vyššiu ako 2,5 mg.

##### Porucha funkcie obličiek

Nato aby sa našla optimálna začiatočná a udržiavacia dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pacientova dávka sa má stanoviť individuálne oddelenou titráciou dávok ramiprilu a amlodipínu (súvisiace detaily pozri v SPC monokomponentných liekov).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania *amlodipínu*.

Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou. Dialyzovaným pacientom sa amlodipín má podávať zvlášť opatrne (pozri časť 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa vypočíta denná dávka *ramiprilu* na základe klírensu kreatinínu.

- ak je klírens kreatinínu  $\geq 60$  ml/min, nie je potrebné upravovať začiatočnú dávku; maximálna denná dávka je 10 mg;
- ak je klírens kreatinínu  $< 60$  ml/min a u hemodialyzovaných pacientov s hypertenziou, Egiramlon sa odporúča len u pacientov, ktorí boli prevedení na 5 mg ramiprilu ako optimálna udržiavacia dávka počas titrovania dávky ramiprilu. U hemodialyzovaných pacientov sa má liek podať niekoľko hodín po hemodialýze.

Počas liečby Egiramlonom je potrebné monitorovať obličkové funkcie a sérové hladiny draslíka.

V prípade zhoršenia obličkových funkcií sa má podávanie Egiramlonu ukončiť a jeho komponenty sa majú podávať v primerane upravených dávkach.

#### Starší ľudia

U starších pacientov možno použiť odporúčané dávky amlodipínu, odporúča sa však opatrnosť pri zvyšovaní dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Začiatočné dávky ramiprilu majú byť nižšie a následné titrácie dávok majú byť pozvoľnejšie kvôli vyššiemu riziku nežiaducich účinkov. Podávanie Egiramlonu sa neodporúča u veľmi starých a fyzicky slabých pacientov.

#### Pacienti liečení sakubitriplom/valsartanom

Egiramlon sa nesmie podávať spolu so sakubitriplom/valsartanom. Vzhľadom na možné riziko angioedému pri súbežnom používaní ACE inhibítora so sakubitriplom/valsartanom sa podávanie Egiramlonu nesmie začať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby sakubitriplom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Pediatrická populácia

Egiramlon sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

#### Spôsob podávania

Tvrdá kapsula na perorálne podanie.

Egiramlon sa má užívať každý deň v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla. Nesmie sa žuť ani drviť. Nemá sa užívať s grapefruitovou šťavou.

### **4.3 Kontraindikácie**

#### Súvisiace s ramiprilom:

- angioedém v anamnéze (dedičný, idiopatický alebo angioedém po predchádzajúcej terapii ACE inhibítormi alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA)),
- extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi so záporne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- významná bilaterálna stenóza renálnych artérií alebo unilaterálna stenóza renálnej artérie v jednej funkčnej obličke,
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- ramipril sa nesmie používať u pacientov s hypotenziou a hemodynamicky nestabilných pacientov,
- súbežné používanie Egiramlonu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- súbežné používanie so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikované kvôli zvýšenému riziku angioedému (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Súvisiace s amlodipínom:

- závažná hypotenzia,
- šok (vrátane kardiogénneho šoku),
- obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. pokročilý stupeň aortálnej stenózy),

- hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu.

Súvisiace s Egiramlonom:

- precitlivosť na liečivá, dihydropyridínové deriváty, alebo inhibítory ACE (angiotenzín konvertujúci enzým) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Súvisiace s ramiprilom:

Osobitné skupiny pacientov

*Gravidita*

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je nevyhnutné pokračovať v liečbe ACE inhibítormi, majú byť pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, prestavené na alternatívnu antihypertenznú liečbu s preukázaným bezpečnostným profilom pre použitie v gravidite. Hneď ako sa potvrdí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

*Pacienti s vysokým rizikom hypotenzie*

- Pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón je vysoké riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnej funkcie v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa ACE inhibítor alebo súbežná diuretická liečba podávajú prvýkrát alebo ak sa prvýkrát zvýšila dávka.

Výraznú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón možno očakávať a lekárske dohľad vrátane monitorovania krvného tlaku je nevyhnutný napríklad u:

- pacientov so závažnou hypertenziou.
- pacientov s dekompenzovaným kongestívnym zlyhaním srdca.
- pacientov s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi z ľavej komory (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne).
- pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie a zároveň funkčnou druhou obličkou.
- pacientov s nedostatkom tekutín a solí alebo u ktorých sa môže tento nedostatok vyskytnúť (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká).
- pacientov s cirhózou pečene a/alebo ascitom.
- pacientov podstupujúcich rozsiahly chirurgický výkon alebo počas anestézie s látkami vyvolávajúcimi hypotenziu.

Všeobecne sa pred začatím liečby odporúča upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhaním sa však musia tieto úpravy starostlivo zväžiť kvôli možnému riziku objemového preťaženia).

- Prechodné alebo trvalé zlyhanie srdca po infarkte myokardu
- Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischemie v prípade akútnej hypotenzie. Úvodná fáza liečby si vyžaduje osobitný lekárske dohľad.

*Starší ľudia*

Pozri časť 4.2.

*Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

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

#### Chirurgický zákrok

Odporúča sa ukončiť liečbu inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ako je ramipril, pokiaľ je to možné jeden deň pred chirurgickým výkonom.

#### Monitorovanie renálnej funkcie

Pred začatím liečby, počas liečby a pri úprave dávkovania, najmä v počiatočných týždňoch liečby sa majú sledovať renálne funkcie. Dôkladné sledovanie je nutné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Riziko porušenia renálnej funkcie, obzvlášť u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca alebo po transplantácii obličky.

#### Angioedém

Kombinácia ACE inhibítora (ako ramipril) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná kvôli zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.3). Liečba Egiramlonom nesmie začať do 36 hodín od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu. Ak sa liečba Egiramlonom ukončí, liečba sakubitrilom/valsartanom nesmie začať do 36 hodín od užitia poslednej dávky Egiramlonu (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Súbežné použitie iných NEP inhibítorov (napr. racekadotril) a ACE inhibítorov (ako ramipril) môže tiež zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.5). Preto je potrebné dôkladné posúdenie pomeru prínosu a rizika pred začatím liečby NEP inhibítormi (napr. racekadotril) u pacientov liečených ramiprilom. U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). Toto riziko môže byť vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú také lieky, ako sú inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín. V prípade výskytu angioedému sa musí liečba ramiprilom ukončiť.

Pacient musí byť bezodkladne liečený na pohotovosti. Musí zostať pod lekárskej dohľadom minimálne 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí symptómov.

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bol zaznamenaný intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa prejavil bolesťou brucha (spojenou s nauzeou alebo vracaním alebo bez týchto príznakov).

#### Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa v dôsledku ACE inhibície zvyšuje. Pred desenzibilizáciou sa má zvážiť prechodné prerušenie liečby ramiprilom.

#### Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, sa pozorovala hyperkaliémia. Medzi pacientov s rizikom vzniku hyperkaliémie patria osoby s renálnou insuficienciou, staršie osoby (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti súbežne užívajúci soli s obsahom draslíka, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme alebo také stavy, ako je dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak je súbežné užívanie vyššie spomenutých látok opodstatnené, odporúča sa pravidelné sledovanie koncentrácie draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### Hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatriémia. U starších ľudí a u iných pacientov s rizikom hyponatriémie sa odporúča pravidelné monitorovanie hladiny sodíka v sére.

#### Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo bola pozorovaná neutropénia/agranulocytóza, ako aj trombocytopénia a anémia. Taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa monitorovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť prípadnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča na začiatku liečby a u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou, ktorí majú zároveň kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo

sklerodermia) a u všetkých pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny v krvnom obraze (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Etnické rozdiely

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej rasy než u ostatných. Tak ako iné ACE inhibítory, môže byť ramipril menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy v porovnaní s ostatnými, pravdepodobne kvôli častejšej prevalencii nízkoreninového stavu u hypertonikov čiernej rasy.

#### Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítorov sa zaznamenal výskyt kašľa. Charakteristický je kašeľ neproduktívny, pretrvávajúci a vymizne po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi sa má hodnotiť ako časť diferenciálnej diagnózy kašľa.

#### Súvisiace s amlodipínom:

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze sa neskúmala.

#### *Pacienti so srdcovým zlyhaním*

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

#### *Porucha funkcie pečene*

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať s opatrnosťou. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa majú starostlivo sledovať a dávka pomaly zvyšovať.

#### *Starší ľudia*

Zvyšovanie dávky sa má u starších pacientov vykonávať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U takýchto pacientov sa môžu používať normálne dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

#### Iné

Obal 5 mg/5 mg kapsuly a 10 mg/5 mg kapsuly obsahuje červeň alluru AC-FD&C červeň 40 (E129) a obal 5 mg/10 mg kapsuly a 10 mg/10 mg kapsuly obsahuje azorubín, karmoizín (E122). Tieto farbivá môžu spôsobiť alergické reakcie.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Interakcie súvisiace s ramiprilom:

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

#### Kontraindikované kombinácie

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi so záporne nabitými povrchmi, ako je napríklad dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza s dextransulfátom kvôli zvýšenému riziku závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak sú tieto liečby nevyhnutné, má sa zväziť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

Súbežné použitie inhibítorov ACE (ako ramipril) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvyšovať riziko angioedému. s Egiramlonom sa nesmie začať do 36 hodín od užitia poslednej dávky liečby sakubitrilom/valsartanom. Liečba sakubitrilom/valsartanom nesmie začať do 36 hodín od poslednej dávky Egiramlonu (pozri časti 4.2 a 4.3).

### Opatrenia pri používaní

*Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov receptorov angiotenzínu II, takrolimu, cyklosporínu):* Keďže sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, vyžaduje sa dôsledné monitorovanie hladiny draslíka v sére.

*Trimetoprim a vo fixnej dávke v kombinácii so sulfametoxazolom (kotrimoxazol):* Bol pozorovaný zvýšený výskyt hyperkaliémie u pacientov užívajúcich inhibitory ACE a trimetoprim a pri fixnej dávke v kombinácii so sulfametoxazolom (kotrimoxazol).

*Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a iné látky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofen, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín):* Predpokladá sa zvýšenie rizika hypotenzie (pozri časť diuretiká v časti 4.2).

*Vazopresorické sympatomimetiká a iné liečivá (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, adrenalín, noradrenalín), ktoré môžu znížiť antihypertenzný účinok ramiprilu:* Odporúča sa monitorovanie krvného tlaku.

*Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a iné liečivá, ktoré môžu spôsobiť zmeny v krvnom obraze:* Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

*Soli lítia:* ACE inhibíciou môže byť znížené vylučovanie lítia, a tým môže byť zvýšená toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať.

*Antidiabetiká vrátane inzulínu:* Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa monitorovanie hladiny glukózy v krvi.

*Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a kyselina acetylsalicylová:* Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Okrem toho, súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

*Inhibitory mTOR alebo vildagliptín:* Zvýšené riziko angioedému môže byť u pacientov, ktorí súbežne užívajú také lieky, ako sú inhibitory mTOR (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín. Opatrnosť je potrebná pri začatí liečby (pozri časť 4.4).

*Inhibitory neprilyzínu (NEP):* Zvýšené riziko angioedému bolo hlásené pre súbežné použitie inhibítorov ACE (ako ramipril) a inhibítora NEP (ako racekadotril) (pozri časť 4.4).

### Interakcie súvisiace s amlodipínom:

#### *Účinky iných liekov na amlodipín*

- Inhibitory CYP3A4: Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície

amlodipínu, čo môže mať za následok zvýšené riziko hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) sa môže prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné pozorovanie pacientov.

- 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. rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným – *Hypericum perforatum*) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

#### Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

#### Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa sčítavajú s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich tlak krvi.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

#### Takrolimus

Pri súbežnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby nedošlo k toxicite spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

#### Inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin)

Inhibítory mTOR ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus predstavujú substráty CYP3A.

Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A. Pri súbežnom používaní s inhibítormi mTOR, môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

#### Cyklosporín

Nevykonalí sa žiadne liekové interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo u inej populácie s výnimkou pacientov po transplantácii obličiek, kde sa pozorovali rôzne zvýšenia koncentrácie cyklosporínu (priemer 0 % - 40 %). Odporúča sa monitorovať hladiny cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličiek užívajúcich amlodipín a ak je to potrebné má sa znížiť dávka cyklosporínu.

#### Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. Hraničná dávka simvastatínu je 20 mg denne u pacientov užívajúcich amlodipín.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

#### Súvisiace s ramiprilom



Používanie ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity sa neodporúča (pozri časť 4.4). Používanie ACE inhibítorov počas druhého a tretieho trimestra gravidity je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje týkajúce sa rizika teratogenity pri expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé, avšak malé zvýšenie rizika nemôže byť vylúčené. Pokiaľ nie je nevyhnutné pokračovať v liečbe ACE inhibítormi, pacientky plánujúce otehotnieť majú byť prestavené na alternatívne antihypertenzné liečby, ktoré majú dobre stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Hneď ako sa potvrdí gravidita, terapia ACE inhibítormi sa má ihneď ukončiť a ak je to nevyhnutné má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že užívanie ACE inhibítorov počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri tiež časť 5.3). Ak dôjde od druhého trimestra gravidity k expozícii účinkom ACE inhibítorov, odporúča sa vyšetrenie funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť pozorne sledované pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

#### Dojčenie

##### Súvisiace s ramiprilom

V dôsledku nedostatočných informácií týkajúcich sa použitia ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2) sa ramipril neodporúča užívať a počas dojčenia sa preferuje alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom, obzvlášť počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

##### Súvisiace s amlodipínom

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

#### Fertilita

##### Súvisiace s amlodipínom

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Egiramlon môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užíajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená. Opatrnosť sa odporúča zvlášť na začiatku liečby.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Ramipril:

Súčasťou bezpečnostného profilu ramiprilu je výskyt pretrvávajúceho suchého kašľa a reakcií v súvislosti s hypotenziou. K závažným nežiaducim reakciám patrí angioedém, hyperkaliémia,

zhoršenie funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, ťažké kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

**Amlodipín:**

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, opuch a únava.

Nežiaduce účinky pozorované počas užívania účinných látok individuálne sú uvedené nasledovne s uvedením frekvencie ich výskytu:

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 (nie je možné určiť z dostupných údajov)

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipín</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému:</b>	Menej časté	eozinofília	
	Zriedkavé	znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), znížený počet červených krviniek, znížená hladina hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek	
	Veľmi zriedkavé		leukopénia, trombocytopenia
	Neznáme	zlyhanie kostnej drene, pancytopenia, hemolytická anémia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Veľmi zriedkavé		alergické reakcie
	Neznáme	anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšené hodnoty antinukleárných protilátok	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Neznáme	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Časté	zvýšená hladina draslíka v krvi	
	Menej časté	anorexia, znížená chuť do jedla	
	Veľmi zriedkavé		hyperglykémia
	Neznáme	znížená hladina sodíka v krvi	
<b>Psychické poruchy</b>	Menej časté	zhoršená nálada,	zmeny nálady (vrátane

		úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku, vrátane somnolencie	úzkosti), nespavosť, depresia
	Zriedkavé	stav zmätenosti	zmätenosť
	Neznáme	poruchy pozornosti	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté	bolesť hlavy, závrat	bolesti hlavy, závraty, somnolencia (hlavne na začiatku liečby)
	Menej časté	vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, parestézia
	Zriedkavé	tras, porucha rovnováhy	
	Veľmi zriedkavé		hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	mozgová ischémia, vrátane mozgovej príhody a prechodného ischemického záchvatu, poruchy psychomotorických schopností, pocit pálenia, parosmia	extrapyramídová porucha
<b>Poruchy oka</b>	Časté		poruchy zraku (vrátane diplopie)
	Menej časté	poruchy videnia, vrátane rozmazaného videnia	
	Zriedkavé	konjunktivitída	
<b>Poruchy ucha a labyritnu</b>	Menej časté		tinnitus
	Zriedkavé	poruchy sluchu, tinnitus	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Časté		palpitácie
	Menej časté	ischémia myokardu, vrátane angíny pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
	Veľmi zriedkavé		infarkt myokardu
<b>Poruchy ciev</b>	Časté	hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa	začervenanie
	Menej časté	začervenanie	hypotenzia
	Zriedkavé	stenóza ciev, hypoperfúzia, vaskulitída	
	Veľmi zriedkavé		vaskulitída
	Neznáme	Raynaudov fenomén	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Časté	neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	dyspnoe
	Menej časté	bronchospazmus,	kašeľ, rinitída

		vrátane zhoršenia astmy, prekrvenie sliznice nosa	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Časté	zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy trávenia, abdominálny diskomfort, dyspepsia, diarea, nauzea, vracanie	nauzea, bolesti brucha, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	pankreatitída (pri ACE inhibítoroch boli veľmi výnimočne hlásené prípady fatálneho konca), zvýšené hodnoty pankreatických enzýmov, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha, vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	vracanie, suché ústa
	Zriedkavé	glositída	
	Veľmi zriedkavé		pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien
	Neznáme	aftózna stomatitída	
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	Menej časté	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	
	Zriedkavé	cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie	
	Veľmi zriedkavé		žltáčka*, hepatitída* zvýšenie hepatálnych enzýmov*
	Neznáme	akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom)	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Časté	vyrážka, najmä makulopapulárna	
	Menej časté	angioedém; veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; pruritus, hyperhidróza	alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, svrbenie, vyrážka, exantém, žihľavka
	Zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza	
	Veľmi zriedkavé	fotosenzitívne reakcie	angioedém,

			multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršenie psoriázy, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia	toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Časté	svalové kŕče, myalgia	opuch členkov, svalové kŕče
	Menej časté	artralgia	artralgia, myalgia, bolesti chrbta
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	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	ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Menej časté	prechodná erektilná impotencia, znížené libido	impotencia, gynekomastia
	Neznáme	gynekomastia	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Veľmi časté		edém
	Časté	bolesť na hrudi, únava	únava, asténia
	Menej časté	pyrexia	bolesť na hrudi, bolesť, celková nevoľnosť
	Zriedkavé	asténia	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Menej časté		zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

\* najčastejšie charakteru cholestázy

#### 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**

Súvisiace s ramiprilom:

Symptómy spojené s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať rozsiahlu periférnu vazodilatáciu (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardiu, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek. Pacient má byť pozorne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Medzi navrhované opatrenia patrí primárna detoxikácia (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania agonistov alfa-1 adrenergných receptorov a podanie angiotenzínu II (angiotenzínamidu). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa z celkového obehu odstraňuje hemodialýzou veľmi zle.

#### Súvisiace s amlodipínom:

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

#### Symptómy

Dostupné informácie naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k excesívnej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne protrahovaná systémová hypotenzia vrátane šoku s následnou smrťou.

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. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

#### Liečba

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním amlodipínu vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú starostlivosť vrátane častého monitoringu funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín, sledovanie objemu tekutín v cirkulácii a diurézu.

Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Kalciumglukonát aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že požitie aktívneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo absorpciu amlodipínu. Keďže sa amlodipín extenzívne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a blokátory kalciového kanála  
ATC kód: C09BB07

#### Mechanizmus účinku ramiprilu:

Ramiprilát, aktívny metabolit prekurzorovej formy 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 vedie k vazodilatácii.

Keďže angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát vyvoláva redukciu sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu ACE inhibítorom bola nižšia u hypertenzných pacientov čiernej rasy (afro-karibská populácia) (obvykle ide o populáciu s nízko-renínovou hypertenziou) v porovnaní s ostatnými pacientmi.

#### Farmakodynamické účinky ramiprilu:

Podávanie ramiprilu spôsobuje výrazné zníženie periférnej arteriálnej rezistencie. Obvykle nie sú veľké zmeny v prietoku plazmy obličkami a v rýchlosti glomerulárnej filtrácie. Podávanie ramiprilu

pacientom s hypertenziou vedie k redukcii krvného tlaku vo vodorovnej polohe a v stojí bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov sa nástup antihypertenzného účinku jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom podaní. Maximálny účinok jednorazovej dávky sa zvyčajne dosiahne po 3 až 6 hodinách po perorálnom podaní. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky trvá obvykle 24 hodín. Maximálny antihypertenzný účinok pri pokračujúcej liečbe ramiprilom sa obvykle prejaví po 3 až 4 týždňoch liečby. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok sa udržiava dlhodobou liečbou trvajúcou 2 roky.

Náhle ukončenie liečby ramiprilom nevedie k rýchlemu a výraznému zvýšeniu krvného tlaku.

*Údaje z klinických skúšaní s duálnou inhibíciou 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 diabetes 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 aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu 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 štúdií, 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 neúčinný, pokiaľ ide o ukazovateľ zníženia systolického krvného tlaku, ale diastolický krvný tlak sa pri najvyššej dávke znížil. Stredné aj vysoké dávky ramiprilu ukázali signifikantnú redukciu aj systolického aj diastolického krvného tlaku u detí s potvrdenou hypertenziou.

Tento účinok nebol sledovaný v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s eskaláciou dávky a s následným vysadením liečiva 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.

#### Mechanizmus účinku amlodipínu:

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonistu kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

- 1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
- 2) Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stoji počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

#### Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním II. – IV. stupňa podľa NYHA preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebo kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhaním III. – IV. stupňa podľa NYHA užívajúci digoxín, diuretiká a inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V následne vykonanej (follow-up) dlhodobej placebo kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) u pacientov so srdcovým zlyhaním III. a IV. stupňa podľa NYHA bez klinických symptómov a objektívnych nálezov svedčiacich pre základnú ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, srdcových glykozidov a diuretik, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej skupine bolo podávanie amlodipínu spojené s vyšším výskytom pľúcneho edému.

#### Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito-zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii. Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (Coronary Heart Disease, CHD) vrátane prekonaného infarktu myokardu



alebo mozgovej mŕtvice (> 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl = 0,91 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový bod bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom koncovom bode nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65. Spomedzi sekundárnych koncových bodov bol výskyt srdcového zlyhania (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového bodu) signifikantne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % verzus 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25 - 1,52] p < 0,001. Avšak v mortalite z akejkoľvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom žiadny signifikantný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20.

#### Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a starších)

V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku 6 – 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie amlodipínu v dávkach 2,5 mg a 5,0 mg s placebom preukázalo, že obe dávky znížili systolický tlak krvi oveľa významnejšie ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný.

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pubertálny a všeobecný vývin neboli študované. Dlhodobá účinnosť amlodipínu na liečbu v detstve za účelom zníženia kardiovaskulárnej morbidita a mortality v dospelosti nebola stanovená.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Ramipril:

#### Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu: maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilu sa dosahuje v priebehu jednej hodiny. Z dôvodu urínarnej regenerácie je rozsah absorpcie 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 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahujú 2 až 4 hodiny po užití ramiprilu. Plazmatické koncentrácie ramiprilátu v rovnovážnom stave po užití obvyklých dávok ramiprilu raz denne sa dosahujú približne na štvrtý deň liečby.

#### Distribúcia

Väzba ramiprilu na plazmatické proteíny je 73 % a ramiprilátu približne 56 %.

#### Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazínu, kyseliny 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, vykazuje ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych plazmatických koncentráciách.

Po viacnásobných dávkach ramiprilu podávaných raz denne bol účinný polčas koncentrácií ramiprilátu 13 – 17 hodín pri dávkach 5 – 10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25 mg – 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so satureateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

#### *Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.2)*

U pacientov s poruchou funkciou obličiek je eliminácia ramiprilátu obličkami znížená a renálny klírens ramiprilátu proporčne súvisí s klírensom kreatinínu. To vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií ramiprilátu, ktoré klesajú pomalšie ako u osôb s normálnou funkciou obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2)*

U pacientov s poruchou funkciou pečene je transformácia ramiprilu na ramiprilát spomalená kvôli zníženej aktivite esterázy. To spôsobuje zvýšenie plazmatických koncentrácií ramiprilu u týchto pacientov. Maximálne koncentrácie ramiprilátu nie sú však rozdielne u týchto pacientov v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

#### Dojčenie

Jedna perorálna dávka ramiprilu 10 mg vyvolala nezistiteľnú hladinu v materskom mlieku. Avšak účinok viacnásobných dávok nie je známy.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických hypertenzných pacientov vo veku 2 – 16 rokov vážiacich  $\geq 10$  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 proteíny: Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukazujú, že cirkulujúci amlodipín je naviazaný na plazmatické bielkoviny asi v 97,5 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súbežným príjmom potravy.

#### Biotransformácia/eliminácia

Koncový eliminačný plazmatický polčas je asi 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

#### *Porucha funkcie pečene*

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečevnou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie AUC približne o 40 – 60 %.

#### *Starší ľudia*

Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

#### Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia bola vykonaná u 74 hypertenzných detí vo veku od 1 do 17 rokov (kde 34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach 1,25 mg a 20 mg podávaných buď jedenkrát alebo dvakrát denne. Typický klírens po perorálnom podaní (Cl/F) bol u detí vo veku 6 až 12 rokov 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. Medzi jednotlivcami bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Súvisiace s ramiprilom:

Zistilo sa, že perorálne podávanie ramiprilu nevyvoláva akútnu toxicitu u hlodavcov a psov. Štúdie skúmajúce chronické perorálne podávanie boli uskutočnené u potkanov, psov a opiciach. U troch druhov sa zistili zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov a zmeny krvného obrazu. Ako prejav farmakodynamickej aktivity ramiprilu sa po podaní denných dávok od 250 mg/kg/deň pozorovalo výrazné rozšírenie juxtaglomerulárneho aparátu u psov a opíc. Potkany tolerovali denné dávky 2 mg/kg/deň, psy 2,5 mg/kg/deň a opice 8 mg/kg/deň bez škodlivých účinkov. U veľmi mladých potkanov, ktorým sa podávala jednotlivá dávka ramiprilu, sa pozorovalo ireverzibilné poškodenie obličiek.

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov, králikov a opíc nepreukázali žiadne teratogénne vlastnosti. Fertilita u potkanov nebola narušená, ani u samcov ani u samíc.

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

Extenzívne testovanie mutagenity s použitím viacerých testovacích systémov nedokázalo, že by mal ramipril mutagénne alebo genotoxické vlastnosti.

#### Súvisiace s amlodipínom:

##### Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

##### Porucha fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

##### Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej\* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

\*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

krospovidón

hypromelóza

mikrokryštalická celulóza

glycerol-díbehenát

Egiramlon 5 mg/5 mg:

Obal kapsuly (5 mg/5 mg)

*Telo a viečko*

brilantná modrá FCF-FD&C modrá 1 (E133)

červen Allura AC-FD&C červen 40 (E129) – 0,0366 mg/telo; 0,0244 mg/viečko

oxid titaničitý (E171)

želatína

Egiramlon 5 mg/10 mg:

Obal kapsuly (5 mg/10 mg)

*Telo*

červený oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

želatína

*Viečko*

azorubín, karmoizín (E122) – 0,2542 mg/viečko

indigokarmín FD&C modrá 2 (E132)

oxid titaničitý (E171)

želatína

Egiramlon 10 mg/5 mg:

Obal kapsuly (10 mg/5 mg)

*Telo*

červený oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

želatína

*Viečko*

brilantná modrá FCF-FD&C modrá 1 (E133)

červen Allura AC-FD&C červen 40 (E129) – 0,0384 mg/viečko

oxid titaničitý (E171)

želatína

Egiramlon 10 mg/10 mg:

Obal kapsuly (10 mg/10 mg)

*Telo a viečko*

azorubín, karmoizín (E122) – 0,3813 mg/telo; 0,2542 mg/viečko

indigokarmín-FD&C modrá 2 (E132)

oxid titaničitý (E171)

želatína

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

28, 30, 56, 60, 90 alebo 100 tvrdých kapsúl.  
Balené v OPA/Alu/PVC//Alu blistroch a papierovej škatuľke.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.  
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Egiramlon 5 mg/5 mg:	58/0744/11-S
Egiramlon 5 mg/10 mg:	58/0746/11-S
Egiramlon 10 mg/5 mg:	58/0745/11-S
Egiramlon 10 mg/10 mg:	58/0747/11-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. októbra 2016

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2022