

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

AMIRAP 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly  
AMIRAP 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly  
AMIRAP 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly  
AMIRAP 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### ***AMIRAP 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly***

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu (ako 6,95 mg amlodipínium-bezylátu).

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,048 mg červene allura AC (E 129) a menej ako 23 mg sodíka.

#### ***AMIRAP 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly***

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu (ako 6,95 mg amlodipínium-bezylátu).

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,038 mg červene allura AC (E 129) a menej ako 23 mg sodíka.

#### ***AMIRAP 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly***

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 10 mg amlodipínu (ako 13,9 mg amlodipínium-bezylátu).

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,25 mg azorubínu (E 122) a menej ako 23 mg sodíka.

#### ***AMIRAP 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly***

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 10 mg amlodipínu (ako 13,9 mg amlodipínium-bezylátu).

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,64 mg azorubínu (E 122) a menej ako 23 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

#### ***AMIRAP 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly***

Neoznačené samo-uzatvárajúce tvrdé želatínové kapsuly typu Coni Snap, veľkosti 2, s nepriehľadným telom ametystovej farby a nepriehľadným vrchnákom ametystovej farby naplnené bielym alebo takmer bielym granulovaným práškom bez zápachu alebo takmer bez zápachu, bez mechanických nečistôt.

### ***AMIRAP 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly***

Neoznačené samo-uzatvárajúce tvrdé želatínové kapsuly typu Coni Snap, veľkosti 0, s nepriehľadným telom telovej farby a nepriehľadným vrchnákom ametystovej farby naplnené bielym alebo takmer bielym granulovaným práškom bez zápachu alebo takmer bez zápachu, bez mechanických nečistôt.

### ***AMIRAP 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly***

Neoznačené samo-uzatvárajúce tvrdé želatínové kapsuly typu Coni Snap, veľkosti 0, s nepriehľadným telom telovej farby a nepriehľadným vrchnákom gaštanovohnedej farby naplnené bielym alebo takmer bielym granulovaným práškom bez zápachu alebo takmer bez zápachu, bez mechanických nečistôt.

### ***AMIRAP 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly***

Neoznačené samo-uzatvárajúce tvrdé želatínové kapsuly typu Coni Snap, veľkosti 0, s nepriehľadným telom gaštanovohnedej farby a nepriehľadným vrchnákom gaštanovohnedej farby naplnené bielym alebo takmer bielym granulovaným práškom bez zápachu alebo takmer bez zápachu, bez mechanických nečistôt.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

AMIRAP je indikovaný na liečbu hypertenzie ako substitučná terapia pacientom, ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liekmi podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako v kombinácii, ale v samostatných tabletách.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

#### Dávkovanie

AMIRAP je indikovaný pacientom, ktorých krvný tlak je dostatočne kontrolovaný samostatne podávanými liekmi s obsahom jedného liečiva v rovnakých dávkach ako je odporúčaná fixná kombinácia dávok.

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula s danou silou.

Kombinácia fixnej dávky nie je vhodná na úvodnú liečbu.

Ak je potrebná úprava dávky, môže sa vykonať len s jednotlivými zložkami a po nastavení vhodných dávok sa môže prejsť na novú kombináciu fixnej dávky AMIRAPU.

#### Osobitné populácie

##### Pacienti liečení diuretikami

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

##### Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa liečba *ramiprilom* musí začať len pod starostlivým lekárskeym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu.

Užívanie AMIRAPU sa odporúča len u pacientov, ktorí boli nastavení na dávku 2,5 mg ramiprilu ako optimálnu udržiavaciu dávku počas titrácie ramiprilu.

V prípade poruchy funkcie pečene môže byť čas eliminácie *amlodipínu* predĺžený. Presné odporúčania pre dávkovanie amlodipínu neboli stanovené, a preto sa má liek u týchto pacientov podávať s osobitnou opatrnosťou (pozri časť 4.4).

##### 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 (podrobné informácie pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre jednozložkové lieky).

Denná dávka *ramiprilu* u pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť založená na klírense kreatinínu:

- ak je klírens kreatinínu  $\geq 60$  ml/min, nie je potrebné upraviť úvodnú dávku; maximálna denná dávka je 10 mg;
- ak je klírens kreatinínu  $< 60$  ml/min a u hemodialyzovaných pacientov s hypertenziou, sa užívanie AMIRAPU odporúča len u pacientov, ktorí boli nastavení na dávku 2,5 mg alebo 5 mg ramiprilu ako optimálnu udržiavaciu dávku počas titrácie ramiprilu. U hemodialyzovaných pacientov sa má liek podávať niekoľko hodín po vykonaní hemodialýzy.

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

Amlodipín nie je dialyzovateľný. Amlodipín sa má podávať s mimoriadnou opatrnosťou pacientom, ktorí podstupujú dialýzu (pozri časť 4.4).

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

AMIRAP 2,5 mg/2,5 mg nie je dostupný, na dosiahnutie dávky 2,5 mg/2,5 mg použite iný liek s obsahom nižšej dávky liečiv.

#### Starší ľudia

Úvodné dávky *ramiprilu* majú byť nižšie a nasledujúca titrácia dávky sa má vykonať vo viacerých stupňoch z dôvodu vyššej možnosti nežiaducich účinkov. Podávanie AMIRAPU sa neodporúča u veľmi starých a telesne slabých pacientov.

Zvyčajné dávky *amlodipínu* sa môžu podávať starším ľuďom, avšak pri zvýšení dávky sa odporúča opatrnosť (pozri časť 5.2).

#### Pediatrická populácia

Použitie AMIRAPU sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti.

V súčasnosti dostupné údaje o *ramiprile* sú uvedené v časti 4.8 , 5.1 a 5.2, ale nie je možné stanoviť osobitné odporúčania pre dávkovanie.

#### Spôsob podávania

AMIRAP sa má užívať perorálne každý deň jedenkrát v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla.

Nesmie sa žuvať ani drviť. Kapsuly sa majú prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. čistej vody). Nemá sa podávať s grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

### **4.3 Kontraindikácie**

#### V súvislosti s ramiprilom:

- angioedém v anamnéze (vrodený, idiopatický alebo z dôvodu predchádzajúceho angioedému spôsobeného ACE inhibítormi alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA).
- súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- 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)
- u pacientov s hypotenziou alebo v hemodynamicky nestabilnom stave.

Súbežné používanie AMIRAPU s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1)

#### 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

#### V súvislosti s AMIRAPOM:

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

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

#### **V súvislosti s ramiprilom**

##### Osobitné populácie

##### *Gravidita*

Počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi ako je ramipril alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA). Pokiaľ sa zvaží, že pokračovanie liečby ACE inhibítormi /AIIRA je 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 /AIIRA 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*

U pacientov s výrazne aktivovaným systém renín-angiotenzín-aldosterón existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia funkcie obličiek v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa ACE inhibítor 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 a 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 zvažovať 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 lekárskej dohľad.

##### *Starší ľudia*

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 dávka, najmä v počiatočných týždňoch liečby. Dôkladné sledovanie je potrebné najmä u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia funkcie obličiek je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca alebo po transplantácii obličky.

#### *Hypersenzitivita/Angioedém*

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8).

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

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (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.

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 alebo vracaním alebo bez týchto príznakov).

#### *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*

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bola pozorovaná hyperkaliémia. Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, starších ako 70 rokov, s nekontrolovaným diabetom mellitus, stavmi ako dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (napr. heparín, trimetoprim, kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonista aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Ak sa považuje súbežné užívanie vyššie uvedených liečiv za potrebné, odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

#### *Monitorovanie elektrolytov: 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 sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza, ako aj trombocytopenia 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 prevalence 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.

#### *Pacienti liečení diuretikami*

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.

## **V súvislosti s amlodipínom**

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

#### *Osobitné populácie*

##### *Pacienti so zlyhávaním srdca*

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov so závažným zlyhávaním 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 vápnikového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

##### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene. Odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Preto sa má podávanie amlodipínu začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby, ako aj pri zvyšovaní dávky, treba postupovať

s opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie.

#### *Starší ľudia*

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

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Amlodipín sa u takýchto pacientov môže používať v normálnych dávkach. Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

#### Osobitné upozornenia týkajúce sa pomocných látok

AMIRAP 5 mg/5 mg a 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly obsahujú červeň allura (E 129), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

AMIRAP 5 mg/10 mg a 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly obsahujú azorubín (E 122), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

#### *AMIRAP 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly:*

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### **V súvislosti s ramiprilom:**

#### 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 dextránsulfátom 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.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému: Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

#### Opatrenia pri používaní

*Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov receptora angiotenzínu II, takrolimu, cyklosporínu, heparínu)*

Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje starostlivé sledovanie hladiny sérového draslíka.

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 ramiprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Bol pozorovaný zvýšený výskyt hyperkaliémie u pacientov užívajúcich inhibitory ACE a trimetoprim alebo trimetoprim pri fixnej dávke v kombinácii so sulfametoxazolom (kotrimoxazol). Preto sa užívanie ramiprilu 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 (pozri časť 4.4).

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

Heparín: Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE 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, tamsulosín, terazosín)*

Predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie (pozri časť 4.2 o diuretikách).

*Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) s ACE inhibítormi, blokátormi receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenom*

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).

*Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie liečivá (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, adrenalin), ktoré môžu znižovať antihypertenzný účinok ramiprilu*

Odporúča sa sledovať krvný tlak.

*Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie liečivá, ktoré môžu ovplyvniť počet krviniek*

Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

*Soli lítia*

Vylučovanie lítia sa môže ACE inhibítormi 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.

*Nesteroidné protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová*

Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Navyše môže súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

*Lieky, ktoré zvyšujú riziko angioedému*

Súbežné používanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a inhibítormi DPP-IV (vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému. Je potrebná opatrnosť pri začatí liečby (pozri časť 4.4).

## **V súvislosti s amlodipínom:**

### Účinky iných liekov na amlodipín

*Inhibítory CYP3A4*

súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antifungálnymi látkami, makrolidmi ako sú erytromycín, klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto farmakokinetických zmien môže byť výraznejší u starších ľudí. Môže byť preto potrebné klinické sledovanie 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, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväžiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

#### *Grapefruit alebo grapefruitový džús*

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

#### *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorovala letálna ventrikulárna fibrilácia 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 vápnikového kanála, ako je amlodipín.

#### Účinky amlodipínu na iné lieky

##### *Lieky s antihypertenznými vlastnosťami*

Amlodipín s účinkom na zníženie krvného tlaku môže zosilniť účinky iných liekov na zníženie krvného tlaku s antihypertenznými vlastnosťami.

##### *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 u krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

##### *Cyklosporín*

S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykonali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % - 40 %) cyklosporínu. U pacientov s transplantáciou obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zväžiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, majú sa vykonať zníženia dávky cyklosporínu.

##### *Simvastatín*

Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k zvýšeniu expozície simvastatínom o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. Dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín má byť obmedzená na 20 mg denne.

##### *Atorvastatín, digoxín alebo warfarín*

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

##### *Inhibitory cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (mTOR)*

Inhibitory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substrátmi CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní s inhibítormi mTOR môže amlodipín zvyšovať expozíciu imhibítorov mTOR.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

## **Gravidita**

### V súvislosti s ramiprilom

Užívanie ramiprilu sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

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.

Je známe, že expozícia liečbe ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri tiež časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti). 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 hypokaliémiu (pozri časti 4.3 a 4.4).

### V súvislosti s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu 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 sa 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 dojčené dieťa 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**

### V súvislosti s amlodipínom

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

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

Niektoré nežiaduce udalosti (napr. závraty, bolesť hlavy, únava alebo nauzea) 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 ramipril. Po užití prvej dávky alebo po prvom užití zvýšenej dávky sa odporúča niekoľko hodín neviest' vozidlo ani neobsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

###### Ramipril

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby ramiprilom sú zvýšené hladiny draslíka v krvi, bolesť hlavy, závrat, hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa, neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe, zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy trávenia, črevné ťažkosti, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, vyrážka, najmä makulo-papulárna, svalové kŕče, myalgia, bolesť v hrudníku, únava. Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú agranulocytózu, pancytopéniu, hemolytickú anémiu, infarkt myokardu, angioedém, vaskulitídu, bronchospazmus, akútnu pankreatitídu, zlyhanie pečene, akútne zlyhanie obličiek, hepatitídu, exfoliatívnu dermatitídu, toxickú epidermálnu nekrolýzu, Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém.

###### Amlodipín

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby amlodipínom sú ospalosť, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, edém a únava. Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú leukopéniu, trombocytopéniu, infarkt myokardu, atriálnu fibriláciu, ventrikulárnu tachykardiu, vaskulitídu, akútnu pankreatitídu, hepatitídu, angioedém, multiformný erytém, exfoliatívnu dermatitídu a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Nežiaduce účinky pozorované počas liečby oboma liečivami samostatne sú zaradené do nasledujúcich skupín frekvencií:

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 (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Ramipril	Amlodipín
Poruchy krvi a lymfatického systému	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, trombocytopénia

	Neznáme	Zlyhanie kostnej drene, pancytopénia, hemolytická anémia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Veľmi zriedkavé		Alergické reakcie
	Neznáme	Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšená hladina 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	Depresívna nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	Zmeny nálady (vrátane úzkosti), insomnie, depresia
	Zriedkavé	Stav zmätenosti	Zmätenosť
	Neznáme	Poruchy pozornosti	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté	Bolesť hlavy, závrat	Bolesť hlavy, závrat, ospalosť (najmä na začiatku liečby)
	Menej časté	Vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia	Tras, zmeny vnímania chuti, synkopa, hypostézia, parestézia
	Zriedkavé	Tras, poruchy rovnováhy	
	Veľmi zriedkavé		Hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	Mozgová ischemia vrátane ischemickej cievnej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálenia, parosmia	Extrapyramídová porucha
<b>Poruchy oka</b>	Časté		Poruchy zraku (vrátane diplopie)
	Menej časté	Poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia)	

	Zriedkavé	Konjunktivitída	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Menej časté		Tinnitus
	Zriedkavé	Zhoršený sluch, tinnitus	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Časté		Palpitácie
	Menej časté	Ischémia myokardu vrátane anginy pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a fibrilácie predsieni)
	Veľmi zriedkavé		Infarkt myokardu
<b>Poruchy ciev</b>	Časté	Hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa	Návaly tepla
	Menej časté	Návaly tepla	Hypotenzia
	Zriedkavé	Vaskulárna stenóza, 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 vrátane zhoršenia bronchiálnej astmy, kongescia nosovej sliznice	Rinitída, kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Časté	Zápal gastrointestinálneho traktu, tráviace ťažkosti, brušné ťažkosti, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie	Nauzea, bolesť brucha, dyspepsia, črevné ťažkosti (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	Pankreatitída (pri podávaní ACE inhibítorov boli veľmi výnimočne hlásené prípady končiace úmrtím), zvýšenie hladín pankreatických enzýmov, 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 gingívy
	Neznáme	Aftózna stomatitída	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Menej časté	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	
	Zriedkavé	Cholestatická žltacka, hepatocelulárne poškodenie	
	Veľmi zriedkavé		Žltacka*, hepatitída*, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
	Neznáme	Akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne končiace úmrťm)	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Časté	Vyrážka, najmä makulo-papulárna	
	Menej časté	Angioedém, obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému, ktorá môže veľmi výnimočne končiť úmrťm; pruritus, hyperhidróza	Alopécia, purpura, zafarbenie kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária
	Zriedkavé	Exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza	
	Veľmi zriedkavé	Fotosenzitívna reakcia	Angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov- Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov- Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatiformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopécia	Toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a</b>	Časté	Svalové kŕče, myalgia	Opuch členka, svalové kŕče

<b>spojivového tkaniva</b>			
	Menej časté	Artralgia	Artralgia, myalgia, bolesť chrbta
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Menej časté	Porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie už existujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Porucha močenia, noktúria, zvýšená častosť močenia
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Menej časté	Prechodná erektilná dysfunkcia, znížené libido	Impotencia, gynekomastia
	Neznáme	Gynekomastia	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Veľmi časté		Edém
	Časté	Bolesť v hrudníku, únava	Únava, asténia
	Menej časté	Pyrexia	Bolesť v hrudníku, bolesť, nevoľnosť
	Zriedkavé	asténia	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Menej časté		zvýšenie alebo zníženie telesnej hmotnosti

\*Vo väčšine prípadov s cholestázou

V súvislosti s ramiprilom

Pediatrická populácia

Bezpečnosť ramiprilu sa sledovala u 325 detí a dospievajúcich 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 urtikária, „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 výrazne 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 (angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z celkového obehu odstraňuje zle.

### V súvislosti s amlodipínom:

U ľudí sú obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom.

#### *Príznaky*

Dostupné údaje naznačujú, že rozsiahle predávkovanie môže viesť k výraznej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

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, 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 glukonátu vápenatého 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

#### Mechanizmus účinku ramiprilu:

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*

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 stojí 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.

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 diabetom 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 aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom 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 placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

#### Pediatrická populácia

V randomizovanom dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní zahŕňajúcom 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73 % s primárnou hypertenziou) vo veku 6-16 rokov pacienti užívali buď nízku dávku, strednú dávku alebo vysokú dávku ramiprilu s cieľom dosiahnuť plazmatické koncentrácie ramiprilu zodpovedajúce rozsahu dávky pre dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg na základe telesnej hmotnosti. Na konci 4. týždňa bol ramipril neúčinný v koncovom znížení systolického krvného tlaku, ale znižoval diastolický krvný tlak pri najvyššej dávke. Pri stredných aj vysokých dávkach ramiprilu sa preukázalo významné zníženie systolického aj diastolického krvného tlaku u detí s preukázanou hypertenziou.

Tento účinok nebol pozorovaný v 4-týždňovom randomizovanom dvojito zaslepenom „withdrawal“ skúšaní so zvyšujúcou sa dávkou u 218 pediatrických pacientov vo veku 6-16 rokov (75 %

s primárnou hypertenziou), kde sa pri diastolickom aj systolickom krvnom tlaku preukázala mierna reakcia, ale nie štatisticky významný návrat do východiskového stavu vo všetkých troch úrovniach testovaných dávok [nízka dávka (0,625 mg – 2,5 mg), stredná dávka (2,5 mg – 10 mg) alebo vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] ramiprilu na základe telesnej hmotnosti. Skúmaná pediatriká populácia nevykazovala lineárnu odpoveď na dávku ramiprilu.

#### Mechanizmus účinku amlodipínu:

Amlodipín je inhibitor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkého svalstva srdca a ciev.

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je výsledkom priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo ciev.

U pacientov s 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 výsledkom podania amlodipínu.

Amlodipín sa nedáva do súvislosti so žiadnymi nežiaducimi účinkami na metabolizmus, ani so zmenami hladín plazmatických lipidov a je vhodný pre použitie u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

#### *Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca*

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie založené na záťažových testoch u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy II-IV ukázali, že amlodipín nevedie ku klinickému zhoršeniu, na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na sledovanie pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III-IV užívajúcich digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázala, že užívanie amlodipínu nevedie k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovaného rizika mortality a morbidoty so zlyhávaním srdca.

V naväzujúcej, dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE 2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy III a IV bez klinických príznakov alebo objektívnych zistení alebo základného ischemického ochorenia, amlodipín nepreukázal pri stabilnom dávkovaní ACE inhibítorov, digitálistu a diuretik žiadny účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tejto istej skupine pacientov sa liečba amlodipínom spájala so zvýšenou incidenciou pľúcnych edémov.

#### *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 (ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor vápnikového 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 (ICHS) vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody prekonanej pred viac ako 6 mesiacmi alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiografiou (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárne sledovaný parameter (“endpoint”) bol kombináciou fatálne končiacej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárne sledovanom parametri nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlórthalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90-1,07] p = 0,65. Zo sekundárnych parametrov bol výskyt zlyhania srdca (súčasť kombinácie kardiovaskulárnych parametrov) výrazne vyšší v skupine pacientov užívajúcich amlodipín v porovnaní so skupinou liečenou chlórthalidónom (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52] p < 0,001). Avšak v mortalite z akejkolvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlórthalidónom žiadny signifikantný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20.

#### *Pediatická populácia (vo veku 6 rokov a viac)*

V skúšaní zahŕňajúcom 268 detí vo veku 6-17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou porovnanie dávok 2,5 mg a 5 mg amlodipínu s placebom ukázalo, že obe dávky znižovali systolický krvný tlak výraznejšie ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky signifikantný.

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, dospievanie a celkový vývin sa neskúmali. Dlhodobá účinnosť terapie amlodipínom v detstve na redukciu kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti sa tiež nestanovila.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s AMIRAPOM vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatickej populácii pozri v časti 4.2).

## **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 saturateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

#### *Dojčenie*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 10 mg ramiprilu bola hladina v materskom mlieku nemerateľná. Avšak účinok opakovaných dávok nie je známy.

## Iné osobitné populácie

### *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 klírnsu 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 pečevných esteráz 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.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 2-16 rokov, s telesnou hmotnosťou  $\geq 10$  kg. Po dávkach 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a vo vysokej miere metabolizoval na ramiprilát. Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilu sa dosiahli do 2-3 hodín. Klírens ramiprilátu vo vysokej miere koloval s logaritmom telesnej hmotnosti ( $p < 0,01$ ) ako aj s dávkou ( $p < 0,001$ ). Klírens a distribučný objem sa zvyšovali so stúpajúcim vekom detí pri každej dávkovacej skupine. Pri dávke 0,05 mg/kg sa u detí dosiahli hladiny expozície porovnateľné s hladinami u dospelých liečených ramiprilom v dávke 5 mg. Dávka 0,2 mg/kg viedla u detí k vyšším hladinám expozície ako je maximálna odporúčaná dávka 10 mg denne 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 sa odhaduje medzi 64-80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg telesnej hmotnosti. *In vitro* štúdie preukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu sa viaže na bielkoviny v plazme.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

#### *Biotransformácia/eliminácia*

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne 35-50 hodín a zodpovedá dávkovaniu jedenkrát denne. Amlodipín sa v značnej miere metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom močom sa vylučuje 10 % pôvodnej zlúčeniny a 60 % metabolitov.

#### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

O podávaní amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene sú dostupné veľmi obmedzené údaje. Pacienti s nedostatočnou funkciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo vedie k predĺženiu biologickému polčasu a k zvýšeniu AUC o približne 40 – 60 %.

#### *Použitie u starších ľudí*

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je u starších aj mladších jedincov podobný. Klírens amlodipínu u starších pacientov má tendenciu sa znižovať, čo vedie k zvýšeniu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu. Podľa očakávaní došlo v študovanej vekovej skupine pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca k zvýšeniu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu.

### Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 74 detí s hypertenziou vo veku 1 až 17 rokov (34 pacientov bolo vo veku 6-12 rokov a 28 pacientov bolo vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach 1,25 a 20 mg jedenkrát alebo dvakrát denne. U detí vo veku 6 až 12 rokov a dospievajúcich vo veku 13-17 rokov bol typický klírens po perorálnom podaní (CL/F) 22,5 a 27,4

l/hod u mužov a 16,4 a 21,3 l/hod u žien. Bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii medzi jednotlivcami. Údaje hlásené 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.

U veľmi mladých potkanov, ktorým sa podávala jednorazová dávka ramiprilu, bolo pozorované ireverzibilné poškodenie obličiek.

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.

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

#### 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/m<sup>2</sup>) sa neprejavil žiadny účinok na fertilitu u potkanov užívajúcich amlodipín. V inej štúdii na potkanoch, v ktorej samce 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 zrelých spermatidov a Sertoliho 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 karcinogenita.

Najvyššia dávka (pre myši podobná a pre potkany dvojnásobne\* vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg stanovenej na mg/m<sup>2</sup>) 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:*

krospovidón  
hypromelóza  
mikrokryštalická celulóza  
glycerol-dibehenát

**AMIRAP 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly**

*Telo a vrchnák kapsuly:*

brilantná modrá FCF (obsahuje sodík) (E 133)  
červená allura AC (obsahuje sodík) (E 129)  
oxid titaničitý (E 171)  
želatína

**AMIRAP 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly**

*Telo kapsuly:*

červený oxid železitý (E 172)  
oxid titaničitý (E 171)  
želatína

*Vrchnák kapsuly:*

brilantná modrá FCF (obsahuje sodík) (E 133)  
červená allura AC (obsahuje sodík) (E 129)  
oxid titaničitý (E 171)  
želatína

**AMIRAP 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly**

*Telo kapsuly:*

červený oxid železitý (E 172)  
oxid titaničitý (E 171)  
želatína

*Vrchnák kapsuly:*

indigokarmín (obsahuje sodík) (E 132)  
azorubín (obsahuje sodík) (E 122)  
oxid titaničitý (E 171)  
želatína

**AMIRAP 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly**

*Telo a vrchnák kapsuly:*

Indigokarmín (obsahuje sodík) (E 132)  
azorubín (obsahuje sodík) (E 122)  
oxid titaničitý (E 171)  
želatína

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

10, 20, 30, 50, 90 alebo 100 tvrdých kapsúl v AL/OPA/AL/PVC/blistroch v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

AMIRAP 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0182/12-S  
AMIRAP 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0183/12-S  
AMIRAP 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly: 58/0184/12-S  
AMIRAP 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly: 58/0185/12-S

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

Dátum prvej registrácie: 2. apríla 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. mája 2018

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2022