

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amirap HCT 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrdé kapsuly  
Amirap HCT 5 mg/5 mg/25 mg tvrdé kapsuly  
Amirap HCT 10 mg/5 mg/25 mg tvrdé kapsuly  
Amirap HCT 10 mg/10 mg/25 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Amirap HCT 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrdé kapsuly*

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu, 5 mg amlodipínu (ako bezylát), 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

*Amirap HCT 5 mg/5 mg/25 mg tvrdé kapsuly*

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu, 5 mg amlodipínu (ako bezylát), 25 mg hydrochlórtiazidu.

*Amirap HCT 10 mg/5 mg/25 mg tvrdé kapsuly*

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu, 5 mg amlodipínu (ako bezylát), 25 mg hydrochlórtiazidu.

*Amirap HCT 10 mg/10 mg/25 mg tvrdé kapsuly*

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu, 10 mg amlodipínu (ako bezylát), 25 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

*Amirap HCT 5 mg/5 mg/12,5 mg tvrdé kapsuly*

Kapsula s ružovým nepriehľadným vrchnákom a nepriehľadným telom svetlosivej farby.

*Amirap HCT 5 mg/5 mg/25 mg tvrdé kapsuly*

Kapsula s ružovým nepriehľadným vrchnákom a nepriehľadným telom slonovinej farby.

*Amirap HCT 10 mg/5 mg/25 mg tvrdé kapsuly*

Kapsula s tmavoružovým nepriehľadným vrchnákom a nepriehľadným telom žltej farby.

*Amirap HCT 10 mg/10 mg/25 mg tvrdé kapsuly*

Kapsula s hnedým nepriehľadným vrchnákom a nepriehľadným telom karamelovej farby.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Amirap HCT je indikovaný na liečbu hypertenzie ako substitučná terapia u dospelých pacientov, ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liekmi podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako v kombinácii, ale v samostatných tabletách (pozri časť 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula s danou silou.

Amirap HCT sa môže užívať pred jedlom, s jedlom alebo po jedle, pretože príjem potravy nemení jeho biologickú dostupnosť (pozri časť 5.2).

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na úvodnú liečbu.

U pacientov, u ktorých sa liečba ramiprilom, amlodipínom a diuretikom začína súčasne, sa môže vyvinúť symptomatická hypotenzia.

Ak je potrebná úprava dávky, môže sa vykonať len s jednotlivými zložkami a ak je to možné, po nastavení vhodných dávok sa môže prejsť na novú fixnú kombináciu dávok.

### 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*

Amirap HCT sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože množstvo ramiprilovej zložky prekračuje maximálnu dávku povolenú pri tomto stave (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, amlodipínu a hydrochlórtiazidu (podrobné informácie pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre jednozložkové lieky).

Denná dávka Amirapu HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť založená na klírense kreatinínu:

- ak je klírens kreatinínu  $\geq 60$  ml/min, maximálna denná dávka Amirapu HCT je 10 mg/10 mg/25 mg;
- ak je klírens kreatinínu medzi 30-60 ml/min, maximálna denná dávka Amirapu HCT je 5 mg/10 mg/25 mg;
- Amirap HCT je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).
- u hemodialyzovaných pacientov: maximálna denná dávka je 5 mg/10 mg/25 mg; liek možno podať niekoľko hodín po hemodialýze.

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

#### *Starší ľudia*

U starších pacientov sa odporúča opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku, najmä pri maximálnej dávke Amirapu HCT 10 mg/10 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené. Pri prechode vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) na Amirap HCT sa má použiť najnižšia dostupná dávka zložiek ramiprilu a amlodipínu.

#### *Pediatrická populácia*

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

### Spôsob podávania

Kapsuly sa majú užívať perorálne jedenkrát denne, každý deň v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla. Nesmú sa žuvať ani drviť. Amirap HCT sa nemá užívať s grapefruitovým džúsom.

### 4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na amlodipín alebo na iné dihydropyridínové CCB (blokátory kalciového kanála), ramipril alebo na iné inhibítory ACE (enzýmu konvertujúceho angiotenzín), hydrochlórtiazid alebo na iné tiazidové diuretiká, sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- angioedém v anamnéze (dedičný, idiopatický alebo angioedém spôsobený predchádzajúcim angioedémom s ACE inhibítormi alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA)).
- šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- 2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- laktácia (pozri časť 4.6).
- mimotelové liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie v jednej funkčnej obličke.
- závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- u pacientov s hypotenzívnymi alebo hemodynamicky nestabilnými stavmi.
- refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.
- obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. aortálna stenóza vysokého stupňa).
- kombinácia s antagonistami receptora angiotenzínu II (ARB) u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časti 4.4 a 4.5).
- súbežné použitie s liečbou sakubitriplom/valsartanom. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriplu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- súbežné používanie Amirapu HCT s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- porucha funkcie pečene (pozri časť 4.4).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

#### Osobitné populácie

##### Gravidné ženy

Počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi ako je ramipril alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA). Pokiaľ sa rozhodne, 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 systémom 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.

Predpokladá sa významná aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón a lekárske dohľad, vrátane sledovania krvného tlaku, je potrebný napríklad u týchto pacientov:

- pacienti so závažnou hypertenziou
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním 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

- o 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 zlyhávaním sa však úprava musí dôkladne zvážiť s ohľadom na riziko objemového preplnenia).

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

#### Pacienti so zlyhávaním srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatnosťou. 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 opatnosťou 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 opatnosťou.

Tiazidy sa majú používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu.

Maximálna denná dávka ramiprilu u pacientov s poruchou funkcie pečene nemá prekročiť 2,5 mg.

Amirap HCT sa však nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože množstvo ramiprilovej zložky prekračuje maximálnu dennú dávku (2,5 mg) povolenú pri tomto ochorení.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pred liečbou Amirapom HCT a počas nej sa má vyhodnocovať funkcia obličiek a upraviť dávkovanie, najmä v prvých týždňoch liečby. Zvlášť starostlivé sledovanie je potrebné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickým ochorením obličiek. Keď sa Amirap HCT používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Amirap HCT je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie v jednej funkčnej obličke. Tento liek sa tiež neodporúča v prípade jednej funkčnej obličky a v prípade hypokaliémie. Existuje riziko poruchy funkcie obličiek, najmä u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo po transplantácii obličky.

#### Starší ľudia

Pozri časť 4.2.

#### Operácia

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

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

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

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

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

#### Hypersenzitivita/angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky ramiprilu. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi neprilyzínu (NEP) (ako je racekadotril), 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.

#### Zmeny elektrolytov v sére

##### Sérový draslík

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 a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu). Ak sa považuje súbežné užívanie vyššie uvedených liečiv za vhodné, 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).

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

Liečba Amirapom HCT sa má začať až po úprave hypokaliémie a súbežne prítomnej hypomagneziémie. Tiazidy a príbuzné diuretiká môžu spôsobiť hypokaliémiu alebo zhoršiť už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidy sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s ochorením, ktoré môže spôsobiť významnú stratu draslíka, ako je napríklad ochorenie obličiek so stratou solí alebo poruchy funkcie obličiek prerénálneho pôvodu (kardiogénne).

Riziko výskytu hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) sa musí predchádzať u niektorých rizikových populácií, ktorými sú starší a/alebo podvyživení a/alebo polymedikovaní pacienti, pacienti s cirhózou s edémom

a ascitom, pacienti s koronárnou a srdcovou nedostatočnosťou. V tomto prípade hypokaliémia skutočne zvyšuje srdcovú toxicitu digoxínu a riziko porúch rytmu.

Rizikoví sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom na EKG, či už je vrodeneho pôvodu alebo spôsobený liekmi. Hypokaliémia (ako aj bradykardia) potom pôsobí ako faktor podporujúci výskyt závažných arytmií, najmä torsades de pointes, potenciálne smrteľných, najmä v prítomnosti bradykardie.

Pred začatím liečby tiazidovými diuretikami sa odporúča normalizácia hypokaliémie a hypomagneziémie, ak je súbežne prítomná.

Prvá kontrola draslíka v plazme sa musí vykonať počas jedného týždňa po začiatku liečby. Potom sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny draslíka v sére. U všetkých pacientov užívajúcich tiazidové diuretiká sa má sledovať rovnováha elektrolytov, najmä draslíka. Pri chronickej liečbe sa má na začiatku liečby monitorovať hladina draslíka v sére. Na základe rizikových faktorov možno zväziť kontrolu po 3-4 týždňoch. Následne treba odporučiť pravidelné kontroly, najmä u rizikových pacientov.

Pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch sa má monitorovať hladina sodíka v sére. Tiazidové diuretiká môžu spôsobiť hyponatriémiu alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. U jedincov s významným znížením sérového sodíka a/alebo významnou depléciou objemu, ako sa pozorovalo u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretik, sa môže po začatí liečby hydrochlórtiazidom v zriedkavých prípadoch vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Pokles plazmatického sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, preto je nevyhnutné pravidelné sledovanie a ešte častejšie má byť u rizikových skupín, ktoré predstavujú starší pacienti a predovšetkým podvyživení pacienti a pacienti s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9).

Boli pozorované ojedinelé prípady hyponatriémie sprevádzané neurologickými symptómami (nauzea, progresívna dezorientácia, apatia). Tiazidy sa majú používať až po normalizácii akéhokoľvek objemu a/alebo existujúceho objemu krvi. V opačnom prípade sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľadom.

Všetci pacienti užívajúci tiazidové diuretiká majú byť pravidelne monitorovaní ohľadom nerovnováhy elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

#### Hyperkalciémia

Hydrochlórtiazid stimuluje renálnu reabsorpciu vápnika a môže spôsobiť hyperkalciémiu. Môže interferovať s testom funkcie prištítnych teliesok.

#### Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách založených na dánskom národnom registri rakovinových ochorení (Danish National Cancer Registry) bolo pozorované zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárny karcinóm (basal cell carcinoma, BCC) a spinocelulárny karcinóm (squamous cell carcinoma, SCC)] so zvyšujúcou sa kumulatívnou dávkou expozície hydrochlórtiazidu (HCTZ).

Ako možný mechanizmus NMSC by mohli pôsobiť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacienti užívajúci HCTZ majú byť informovaní o riziku NMSC a je potrebné im odporučiť, aby si pravidelne kontrolovali, či na koži nie sú nové lézie a okamžite hlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom sa majú odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému žiareniu a UV žiareniu a v prípade vystavenia sa žiareniu primeranú ochranu, aby sa minimalizovalo riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné okamžite vyšetriť, vrátane histologických vyšetrení biopsií. Užívanie HCTZ môže byť potrebné prehodnotiť aj u pacientov, ktorí v minulosti prekonali NMSC (pozri tiež časť 4.8).

#### 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, pacientov so sprievodným kolagénovým ochorením (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermia) 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 rasy v porovnaní s pacientmi inej rasy. Podobne ako iné ACE inhibítory, ramipril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie hypertenzie s nízkou hladinou renínu v černošskej populácii s hypertenziou.

### Kašeľ

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

### Fotosenzitivita

V súvislosti s užívaním tiazidových diuretík boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8).

V prípade výskytu fotosenzitívnej reakcie na liečbu sa odporúča liečbu prerušiť. Ak je opätovné podanie liečby nevyhnutné, odporúča sa chrániť miesta vystavené slnku alebo umelému UVA žiareniu.

### Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamidy alebo deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, ktorá má za následok choroidálnu efúziu s poruchou zorného poľa, akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesti oka a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie vysadenie hydrochlórtiazidu. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Rizikovými faktormi pre rozvoj akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu byť aj alergia na sulfónamid alebo penicilín v anamnéze.

### Glykémia a lipidémia

Liečba tiazidmi môže znížiť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladinu cholesterolu a triglyceridov v sére. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

### Kyselina močová

Hydrochlórtiazid, podobne ako iné diuretiká, môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie kyseliny močovej v dôsledku zníženia jej vylučovania močom a následne podporiť rozvoj hyperurikémie alebo hyperurikémia môže zhoršiť už prítomné záchvaty dny u citlivých pacientov. Dávkovanie sa má upraviť podľa plazmatickej koncentrácie kyseliny močovej.

### Kombinácie antihypertenzív

Pri kombinácii s inými antihypertenzívami sa odporúča aspoň na začiatku liečby znížiť dávkovanie. Antihypertenzný účinok inhibítorov ACE, antagonistov angiotenzínu II alebo inhibítorov renínu je potenciován liečbou, ktorá zvyšuje plazmatickú aktivitu renínu (diuretiká).

Pri súbežnom podávaní inhibítorov ACE, antagonistov angiotenzínu II alebo priamych inhibítorov renínu spolu s hydrochlórtiazidom sa odporúča opatrnosť, najmä u pacientov s depléciou chloridu sodného a/alebo u pacientov s hypovolémiou.

### Športovci

Športovci musia venovať osobitnú pozornosť skutočnosti, že tento liek obsahuje liečivá, ktoré môžu mať za následok pozitívnu reakciu v testoch vykonávaných v rámci antidopingových kontrol.

### Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity, vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa typicky vyvíja v priebehu niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. Na začiatku symptómy zahŕňajú dyspnoe, horúčku, zhoršenie stavu pľúc a hypotenziu. Ak existuje podozrenie na

diagnózu ARDS, Amirap HCT sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa po užití hydrochlórtiazidu v minulosti vyskytlo ARDS.

### Iné

Lupus: pri tiazidových diuretikách vrátane hydrochlórtiazidu boli hlásené prípady exacerbácie alebo aktivácie systémového lupusu erythematosus.

Hypersenzitívne reakcie po hydrochlórtiazide sú častejšie pri alergiách a astme.

### Amirap HCT obsahuje sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s inými liekmi a liekom Amirap HCT. V tejto časti sa preto uvádzajú len informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Je však dôležité vziať do úvahy, že Amirap HCT môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív (napr. diuretík).

### Súbežné použitie sa neodporúča

<b>Jednotlivé liečivá Amirapu HCT</b>	<b>Známe interakcie s nasledujúcimi liečivami</b>	<b>Vplyv interakcie s inými liečivami</b>
Ramipril a HCTZ	<i>Soli lítia</i>	Vylučovanie lítia môže byť znížené inhibítorami ACE a tiazidmi, a preto môže byť zvýšená toxicita lítia. Preto sa neodporúča kombinácia ramiprilu a hydrochlórtiazidu s lítiom. Počas súbežného používania sa odporúča starostlivé sledovanie koncentrácií lítia v sére.
Ramipril	Vysokopriepustné membrány pri dialýze alebo hemofiltrácii	Mimotelová liečba, ktorá vedie ku kontaktu krvi so záporne nabitými povrchmi, ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou s dextrán-sulfátom kvôli zvýšenému riziku závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak sa vyžaduje takáto liečba, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.



	<i>Sakubitril/valsartan</i>	Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke lieku Amirap HCT.
Amlodipín	<i>Grapefruit alebo grapefruitová šťava</i>	Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže vyskytnúť zvýšená biologická dostupnosť, čo bude mať za následok zvýšený účinok na zníženie krvného tlaku.

Bezpečnostné opatrenia pri používaní

Jednotlivé liečivá Amirapu HCT	Známe interakcie s nasledovnými liečivami	Vplyv interakcie s inými liečivami
Ramipril a HCTZ Ramipril	<i>Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová</i>	Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu a HCTZ. Okrem toho súbežná liečba inhibítormi v lieku Amirap HCT a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a ku zvýšeniu kaliémie. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj primeraná hydratácia pacienta.
	<i>Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík a iné liečivá zvyšujúce plazmatickú hladinu draslíka (vrátane trimetoprimu, takrolimu)</i>	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. 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.
	<i>Cyklosporín</i>	Pri súbežnom použití ACE inhibítorov s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie draslíka v sére.
	<i>Heparín</i>	Pri súbežnom použití ACE inhibítorov s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie draslíka v sére.
	<i>Nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín</i>	Predpokladá sa zvýšenie rizika hypotenzie (pozri časť 4.2 pre diuretiká).
	<i>Vazopresorické sympatomimetiká a iné liečivá (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, adrenalin), ktoré môžu znížiť</i>	Odporúča sa monitorovanie krvného tlaku. Hydrochlórtiazid môže zmierniť účinok vazopresorických sympatomimetík.

	<i>antihypertenzívny účinok ramiprilu</i>	
	<i>Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a iné liečivá, ktoré môžu zmeniť počet krvných buniek</i>	Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).
	<i>Antidiabetiká vrátane inzulínu</i>	Inhibítory ACE môžu znížiť inzulínovú rezistenciu. V ojedinelých prípadoch môže toto zníženie viesť k hypoglykemickým reakciám u pacientov súbežne liečených antidiabetikami. Preto sa má starostlivo monitorovať hladina glukózy v krvi, najmä v začiatočnej fáze súbežného podávania.
	<i>Inhibítory neprilyzínu (NEP) (napr. racekadotril), inhibítory mTOR (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín</i>	Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP, ako je racekadotril, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému. Na začiatku liečby je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Amlodipín	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (t.j. inhibitory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín, klaritromycín, verapamil alebo diltiazem)	Súbežné podávanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto farmakokinetických (PK) zmien môže byť výraznejší u starších pacientov. Môže sa preto vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (t.j. rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> )	Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa plazmatická koncentrácia amlodipínu môže meniť. Preto je potrebné monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávky počas a po súbežnej liečbe, najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> ).
	<i>Dantrolén (vo forme infúzie)</i>	U zvierat sa pozoruje letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je amlodipín, u pacientov citlivých na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie.
	<i>Simvastatín</i>	Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu malo za následok 77 % zvýšenie expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín sa má obmedziť dávka simvastatínu na 20 mg denne.
	<i>Cyklosporín</i>	Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo iných populácií s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, kde sa pozorovali rôzne zvýšenia minimálnej koncentrácie cyklosporínu (v priemere 0 % - 40 %). Je potrebné zvážiť monitorovanie hladiny cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky užívajúcich amlodipín a podľa potreby sa má dávka cyklosporínu znížiť.
	<i>Takrolimus</i>	Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšenej hladiny takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientovi liečenému takrolimom si vyžaduje monitorovanie hladiny takrolimu v krvi a podľa potreby úpravu dávky takrolimu.

HCTZ	<i>Liečivá, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu</i>	Hypokaliémia je predispozičným faktorom pre poruchy srdcového rytmu (najmä torsades de pointes) a zvyšuje toxicitu určitých liekov, ako je napríklad digoxín. Preto sa lieky, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu, podieľajú na veľkom počte interakcií. Sú to kaliuretické diuretiká, samotné alebo v kombinácii, stimulačné laxatíva, glukokortikoidy, tetrakozaktid a amfotericín B (i.v. podanie).
	<i>Liečivá, ktoré môžu spôsobiť hyponatriémiu</i>	Niektoré lieky sa častejšie podieľajú na výskyte hyponatriémie. Ide o diuretiká, dezmpresín, antidepresíva inhibujúce spätné vychytávanie sérotonínu, karbamazepín a oxkarbazepín. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyponatriémie.
	<i>Liečivá, ktoré môžu spôsobiť torsades de pointes</i>	Vzhľadom na riziko hypokaliémie sa má hydrochlórtiazid podávať opatrne, ak sa podáva s liečivami, ktoré môžu indukovať torsades de pointes, najmä antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami. Pred podaním lieku sa má upraviť hypokaliémia a vykonať klinické monitorovanie, kontrola elektrolytov a elektrokardiografické monitorovanie.
	<i>Antidiabetiká vrátane inzulínu</i>	Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Hydrochlórtiazid môže oslabiť účinok antidiabetík. Preto sa v začiatočnej fáze súbežného podávania odporúča najmä starostlivé monitorovanie krvnej glukózy.
	<i>Perorálne antikoagulanciá</i>	Antikoagulačný účinok môže byť znížený v dôsledku súbežného podávania hydrochlórtiazidu.
	<i>Srdcové glykozidy, liečivá, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a antiarytmiká</i>	Ich proarytmogénna toxicita môže byť zvýšená alebo ich antiarytmický účinok môže byť znížený, ak sú prítomné poruchy elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia). Najprv sa má skontrolovať hladina draslíka v sére, a má sa vykonať klinické monitorovanie, kontrola elektrolytov a elektrokardiografické monitorovanie.
	<i>Draslík šetriace diuretiká (samotné alebo v kombinácii)</i>	Racionálna kombinácia, užitočná pre niektorých pacientov, nevylučuje výskyt hypokaliémie alebo, najmä pri renálnej insuficiencii a diabete, hyperkaliémiu. Má sa sledovať hladina draslíka v sére, zaznamenať elektrokardiogram, a ak je to vhodné, má sa prehodnotiť liečba.

	<i>Vápenaté soli a lieky zvyšujúce plazmatickú koncentráciu vápnika</i>	V prípade súbežného podávania hydrochlórtiazidu sa očakáva zvýšenie koncentrácie vápnika v sére; preto je potrebné starostlivé sledovanie hladiny vápnika v sére.
	<i>Liečivá spôsobujúce ortostatickú hypotenziu</i>	Antihypertenzíva môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu. To platí pre nitráty, inhibítory fosfodiesterázy typu 5, alfablokátory aj tie, ktoré sú určené na urologické použitie (alfuzosín, doxazosín, prazosín, silodozín, tamsulozín a terazosín), tricyklické antidepresíva a neuroleptické fenotiazíny, agonisty dopamínu, metyldopu, baklofén, amifostín.
	<i>Karbamazepín</i>	Riziko hyponatriémie v dôsledku aditívneho účinku hydrochlórtiazidu. Klinické a biologické monitorovanie.
	<i>Adsorbenty žľových kyselín (chelačné živice), (napr. kolestyramín)</i>	Adsorbenty žľových kyselín viažu tiazidové diuretiká v čreve a zhoršujú gastrointestinálnu absorpciu o 43-85 %. Podávanie tiazidu 4 hodiny po adsorbente žľových kyselín znížilo absorpciu hydrochlórtiazidu o 30-35 %. Tiazid sa podáva 2-4 hodiny pred alebo 6 hodín po adsorbente žľových kyselín. Má sa udržiavať konzistentný odstup pri podávaní. V prípade potreby sa má monitorovať krvný tlak a zvýšiť dávka tiazidu.
	<i>Jódované kontrastné látky</i>	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, existuje zvýšené riziko akútneho poškodenia obličiek pri používaní významných dávok jódovaných kontrastných látok. Rehydratácia pred podaním jódovaného lieku.
	<i>Cyklosporín</i>	Riziko zvýšenia kreatinínémie bez zmeny koncentrácie cyklosporínu v krvi, dokonca aj bez deplécie sodíka. Riziko hyperurikémie a dny ako komplikácií.

### Duálna inhibícia RAAS vplyvom ARB, inhibítorov ACE alebo aliskirénu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s užívaním jedného liečiva pôsobiaceho na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Používanie lieku Amirap HCT sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Počas druhého a tretieho trimestra gravidity je používanie lieku Amirap HCT kontraindikované (pozri časť 4.3 a 4.4).

#### V súvislosti s ramiprilom

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil používania v gravidite. Ak je potvrdená gravidita, liečba inhibítorami ACE sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia inhibítorom ACE/antagonistom angiotenzínu (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra indukuje fetotoxicitu u ľudí (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3). Ak dôjde k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa majú starostlivo sledovať z hľadiska hypotenzie, oligúrie a hyperkaliémie (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.

#### V súvislosti s hydrochlórtiazidom

Hydrochlórtiazid v prípade dlhodobej expozície počas tretieho trimestra gravidity môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a riziko spomalenia rastu. Okrem toho boli po expozícii krátko pred pôrodom hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopénie u novorodencov. Hydrochlórtiazid môže znížiť plazmatický objem, ako aj uteroplacentárny prietok krvi.

#### Ramipril/amlodipín/hydrochlórtiazid

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním lieku Amirap HCT u gravidných žien. Na základe existujúcich údajov o liečivách sa používanie lieku Amirap HCT neodporúča počas prvého trimestra a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

## Dojčenie

**Amirap HCT je kontraindikovaný počas dojčenia. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Amirap HCT sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.**

Kombinácia ramiprilu a hydrochlórtiazidu je kontraindikovaná počas dojčenia.

Ramipril a hydrochlórtiazid sa vylučujú do materského mlieka do takej miery, že účinky na dojča sú pravdepodobné, ak sa dojčiacim ženám podávajú terapeutické dávky ramiprilu a hydrochlórtiazidu.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o použití ramiprilu počas dojčenia a uprednostňujú sa alternatívne liečby s lepšie preukázanými bezpečnostnými profilmi počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí. Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského

mlieka. Tiazidy počas dojčenia u dojčiacich matiek sú spojené so znížením alebo dokonca potlačením laktácie. Môže sa vyskytnúť precitlivenosť na liečivá odvodené od sulfónamidov, hypokaliémia a jadrový ikterus. Vzhľadom na možnosť závažných reakcií u dojčiat kvôli obom liečivám je potrebné rozhodnúť sa, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu, berúc do úvahy dôležitosť tejto liečby pre matku.

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

## **Fertilita**

### Súvisiace s amlodipínom

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Klinické údaje ohľadom potenciálneho účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdiu na potkanoch sa zistili nežiaduce účinky na mužskú fertilitu (pozri časť 5.3).

### Súvisiace s hydrochlórtiazidom

Nie sú k dispozícii údaje o účinku hydrochlórtiazidu na ľudskú fertilitu.

V štúdiách na zvieratách hydrochlórtiazid nemá žiadny vplyv na fertilitu alebo počatie (pozri časť 5.3).

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

Niektoré nežiaduce účinky (napr. symptómy poklesu krvného tlaku, ako sú závraty) 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 pri zmene liekov.

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 zvýšená hladina draslíka v krvi, bolesti hlavy, závraty, hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa, neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sínusitída, dyspnoe, gastrointestinálny zápal, poruchy trávenia, abdominálny diskomfort, dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie, vyrážka najmä makulopapulárna, svalové spazmy, myalgia, bolesť na hrudníku, únava. Medzi závažné nežiaduce reakcie patria agranulocytóza, pancytopenia, hemolytická anémia, infarkt myokardu, angioedém, vaskulitída, bronchospazmus, akútna pankreatitída, zlyhanie pečene, akútne zlyhanie obličiek, hepatitída, exfoliatívna dermatitída, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém.

#### Amlodipín

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby amlodipínom sú somnolencia, závraty, bolesti hlavy, palpácie, návaly tepla, bolesti brucha, nevoľnosť, opuch členkov, opuchy a únava. Medzi závažné nežiaduce reakcie patrí leukopénia, trombocytopenia, infarkt myokardu, fibrilácia predsiení, ventrikulárna tachykardia, vaskulitída, akútna pankreatitída, hepatitída, angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída a Stevensov-Johnsonov syndróm.

#### Hydrochlórtiazid

Liečivo hydrochlórtiazid môže viesť k zhoršeniu metabolizmu glukózy, lipidov a kyseliny močovej a má opačné účinky na hladinu draslíka v plazme.

Nežiaduce účinky pozorované v priebehu užívania liečiv samostatne sa uvádzajú podľa nasledujúcej skupiny 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 (z dostupných údajov).

Frekvencia	Ramipril	Amlodipín	Hydrochlórtiazid
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Menej časté	eozinofília		
Zriedkavé	zníženie počtu bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), zníženie počtu červených krviniek, zníženie hemoglobínu, zníženie počtu krvných doštičiek		trombocytopénia (niekedy s purpurou)
Veľmi zriedkavé		leukopénia, trombocytopénia	útlm kostnej drene, agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme	zlyhanie kostnej drene, pancytopénia, hemolytická anémia		aplastická anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Zriedkavé			reakcie z precitlivenosti
Veľmi zriedkavé		alergické reakcie	
Neznáme	anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšenie antinukleárných protilátok		
<b>Poruchy endokrinného systému</b>			
Neznáme	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
Veľmi časté			hypokaliémia, hyperlipidémia
Časté	zvýšenie hladiny draslíka v krvi		hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Menej časté	anorexia, znížená chuť do jedla		
Zriedkavé			hyperkalcémia, hyperglykémia, glykozúria, zhoršenie diabetických parametrov

Veľmi zriedkavé		hyperglykémia	hypochloremická alkalóza
Neznáme	zníženie hladiny sodíka v krvi		
<b>Psychické poruchy</b>			
Menej časté	depresívna nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	zmeny nálady (vrátane úzkosti), nespavosť, depresia	
Zriedkavé	stav zmätenosti	zmätenosť	poruchy spánku, depresia
Neznáme	porucha pozornosti		
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Časté	bolesť hlavy, závraty	bolesť hlavy, závraty, somnolencia (najmä na začiatku liečby)	
Menej časté	vertigo, parestézie, ageúzia, dysgeúzia	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézie	
Zriedkavé	tremor, porucha rovnováhy		bolesti hlavy, závraty, parestézie
Veľmi zriedkavé		hypertónia, periférna neuropatia	
Neznáme	mozgová ischemia vrátane ischemickej cievnej mozgovej príhody a prechodného ischemického záchvatu, poruchy psychomotorických schopností, pocit pálenia, parosmia	extrapyramídová porucha	
<b>Poruchy oka</b>			
Časté		porucha zraku (vrátane diplopie)	
Menej časté	porucha zraku vrátane rozmazaného videnia		poruchy zraku
Zriedkavé	zápal spojoviek		
Neznáme			choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			
Menej časté		tinitus	
Zriedkavé	porucha sluchu, tinitus		
<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, ventrikulárnej tachykardie a fibrilácie predsieni)	
Zriedkavé			arytmia
Veľmi zriedkavé		infarkt myokardu	
<b>Poruchy ciev</b>			
Časté	hypotenzia, pokles ortostatického krvného tlaku, synkopa	návaly tepla	ortostatická hypotenzia
Menej časté	návaly tepla	hypotenzia	nekrotizujúca angitída (vaskulitída, kožná vaskulitída)
Zriedkavé	vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída		
Veľmi zriedkavé		vaskulitída	
Neznáme	Raynaudov fenomén		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Časté	neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sínusitída, dyspnoe	dyspnoe	
Menej časté	bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy, upchatie nosa	kašeľ, rinitída	
Veľmi zriedkavé			respiračné ťažkosti (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému), syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Časté	gastrointestinálny zápal, poruchy trávenia, abdominálny diskomfort, dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	nauzea, bolesť brucha, dyspepsia, zmenený počet stolíc (vrátane hnačky a zápchy)	nevoľnosť, vracanie, hnačka, spazmy, strata chuti do jedla
Menej časté	pankreatitída (pri ACE inhibítoroch boli veľmi výnimočne hlásené prípady s následkom smrti), zvýšené pankreatické enzýmy, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	vracanie, sucho v ústach	
Zriedkavé	zápal jazyka		abdominálny diskomfort, zápcha
Veľmi zriedkavé		pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien	pankreatitída
Neznáme	aftózna stomatitída		
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>			

Menej časté	zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu		
Zriedkavé	cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie		intrahepatická cholestáza, žltáčka
Veľmi zriedkavé		žltáčka, hepatitída, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov*	
Neznáme	akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (fatálne následky veľmi výnimočné)		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Časté	vyrážka najmä makulopapulárna		urtikária a iné formy vyrážky
Menej časté	angioedém; veľmi výnimočne môže mať obštrukcia dýchacích ciest kvôli angioedému fatálny následok; pruritus, hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza, svrbenie, vyrážka, exantém, urtikária	
Zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza		fotosenzitívna reakcia
Veľmi zriedkavé	fotosenzitívna reakcia	angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevenson-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita	reakcie podobné lupus erythematosus, reaktivácia lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza
Neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, Stevenson-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriaziiformná dermatitída, pemfigoid alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia	toxická epidermálna nekrolýza	multiformný erytém
<b>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			
Neznáme			nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny a spinocelulárny karcinóm) **
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Časté	svalové spazmy, myalgia	opuch členkov, svalové kŕče	

Menej časté	artralgia	artralgia, myalgia, bolesť chrbta	svalové kŕče
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Menej časté	porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, častejšie močenie, zhoršenie už prítomnej proteínúrie, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi	porucha močenia, noktúria, zvýšená frekvencia močenia	glykozúria, intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia, zlyhanie obličiek
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			
Časté			impotencia
Menej časté	prechodná erektilná impotencia, znížené libido	impotencia, gynecomastia	
Neznáme	gynecomastia		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Veľmi časté		opuch	
Časté	bolesť na hrudníku, únava	únava, asténia	
Menej časté	pyrexia	bolesť na hrudi, bolesť, malátnosť	horúčka
Zriedkavé	asténia		
Neznáme			slabosť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			
Menej časté		zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti	

\* Vo väčšine prípadov s cholestázou

\*\* Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií bol pozorovaný kumulatívny dávkovo závislý vzťah medzi HCTZ a NMSC (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

#### 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

Symptómy spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať nadmernú periférnu vazodilatáciu (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardiou, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek. Pacient musí byť starostlivo sledovaný a liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú primárnu detoxikáciu (gastrovýmывание, podávanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podávania alfa<sub>1</sub>-adrenergických agonistov alebo podávania angiotenzínu II (angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa z celkového obehu ťažko odstraňuje hemodialýzou.

### V súvislosti s amlodipínom

U ľudí sú skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom obmedzené. Dostupné údaje naznačujú, že rozsiahle predávkovanie môže viesť k nadmernej 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.

## **V súvislosti s hydrochlórtiazidom**

U pacientov s predispozíciou (napr. hyperplázia prostaty) môže predávkovanie hydrochlórtiazidom vyvolať akútnu retenciu moču.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou vyplývajúcou z nadmernej diurézy. Najčastejšie prejavy a príznaky predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové spazmy a/alebo zvýrazniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním srdcových glykozidov alebo určitých antiarytmík.

### *Liečba*

Liečba je symptomatická a podporná. Môže sa zväziť primárna detoxikácia, napríklad podávaním adsorbentov. V prípade hypotenzie sa musí okrem náhrad objemu a solí zväziť podávanie  $\alpha_1$ -adrenergných agonistov (napr. noradrenalinu, dopamínu) alebo angiotenzínu II (angiotenzinamid). Vazokonstriktor môže byť užitočný pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že použitie nie je kontraindikované. Intravenózne glukonát vápenatý môže byť vhodný na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála.

Na elimináciu ramiprilu alebo ramiprilátu sú k dispozícii obmedzené/žiadne skúsenosti týkajúce sa účinnosti forsírovanej diurézy, zmeny pH moču, hemofiltrácie alebo dialýzy. Ak sa napriek tomu uvažuje o dialýze alebo hemofilizácii, majú sa zväziť riziká anafylaktoidných reakcií pri použití vysokopriepustných membrán.

V niektorých prípadoch môže byť užitočné podstúpiť gastrickú laváž. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že použitie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže je amlodipín výrazne viazaný na proteíny, nie je pravdepodobné, že by bola dialýza prospešná. Odstránenie tiazidových diuretik dialýzou je tiež zanedbateľné.

Liečba má obnoviť rovnováhu tekutín a elektrolytov, korekcia hyponatriémie by mala byť postupná. Je potrebné vykonať aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcových a respiračných funkcií, vyvýšiť končatiny a venovať pozornosť objemu cirkulujúcich tekutín a výdaju moču.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie  
ATC kód: C09BX03

#### **Ramipril**

##### Mechanizmus účinku

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

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

##### Farmakodynamické účinky

Užívanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej artériovej rezistencie. Veľké zmeny v prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie zvyčajne nenastávajú. Podávanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku v ležiacej polohe a v stoji bez

kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov sa antihypertenzný účinok jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom užití. Najvyšší účinok jednorazovej dávky sa zvyčajne dosiahne 3 až 6 hodín po perorálnom užití. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky zvyčajne trvá 24 hodín.

Maximálny antihypertenzný účinok kontinuálnej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejaví po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok zostal zachovaný aj počas dlhodobej liečby trvajúcej 2 roky.

Náhle ukončenie liečby ramiprilom nemá za následok rýchle a nadmerné zvýšenie krvného tlaku.

### Klinická bezpečnosť a účinnosť

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 aliskirénu 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 aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené nežiaduce udalosti a sledované závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

### **Amlodipín**

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

Mechanizmus antihypertenzívneho účinku amlodipínu je spôsobený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmierňuje angínu pectoris, nebol úplne zistený, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž nasledujúcimi dvomi účinkami:

- 1.) Amlodipín dilatuje periférne arterioly, a tým znižuje celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej srdce pumpuje. Keďže srdcová frekvencia zostáva stabilná, toto uvoľnenie (unloading) srdca znižuje spotrebu energie myokardu a požiadavky na kyslík.
- 2.) Mechanizmus účinku amlodipínu tiež pravdepodobne zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v zdravých, aj v ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje prívod kyslíka do myokardu u pacientov so spazmami koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína).

U pacientov s hypertenziou zabezpečuje dávkovanie jedenkrát denne klinicky významné zníženie krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoji počas 24 hodinového intervalu. V dôsledku pomalého nástupu účinku nie je akútna hypotenzia prejavom podávania amlodipínu.

U pacientov s angínou pectoris podávanie amlodipínu jedenkrát denne zvyšuje celkový čas fyzickej záťaže, čas do nástupu angíny a čas do depresie segmentu ST o 1 mm a znižuje frekvenciu záchvatu angíny a spotrebu tabliet glyceroltrinitrátu.

Amlodipín sa nespája so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami alebo zmenami v plazmatických lipidoch a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

## Hydrochlórtiazid

### Mechanizmus účinku

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík nie je úplne známy. Inhibuje reabsorpciu sodíka a chloridov v distálnom tubule, čo vedie k vylučovaniu približne 15 % glomerulárne filtrovaného sodíka a podobne chloridov. Zvýšené vylučovanie týchto iónov obličkami je sprevádzané zvýšeným vylučovaním moču (v dôsledku osmotického viazania vody). Dochádza k zvýšeniu vylučovania draslíka a horčíka, zníženiu vylučovania kyseliny močovej. Vysoké dávky hydrochlórtiazidu môžu zvýšiť vylučovanie hydrogenuhličitanov v dôsledku inhibície karboanhydratázy, čo má za následok zásadité pH moču. Acidóza alebo alkalóza nemajú významný vplyv na saluretické a diuretické účinky hydrochlórtiazidu. Rýchlosť glomerulárnej filtrácie sa na začiatku liečby zníži na minimálnu mieru. Počas dlhodobej liečby hydrochlórtiazidom sa znižuje renálne vylučovanie vápnika. Tento mechanizmus môže viesť k hyperkalciémii.

Možnými mechanizmami antihypertenzívneho účinku hydrochlórtiazidu by mohli byť: modifikovaná sodíková bilancia, zníženie objemu extracelulárnej vody a plazmy, zmena rezistencie obličkových ciev, ako aj znížená odpoveď na noradrenalín a angiotenzín II. Diskutuje sa aj o znížení rezistencie periférnych krvných ciev, pravdepodobne v dôsledku zníženia koncentrácie sodíka v stenách krvných ciev, čo má za následok zníženú citlivosť cievnej steny na noradrenalín.

### Farmakodynamické účinky

Hydrochlórtiazid vyvoláva nástup diurézy o 2 hodiny a maximálny účinok nastáva približne o 4 hodiny, pričom účinok pretrváva približne 6 až 12 hodín.

K nástupu antihypertenzívneho účinku dochádza po 3 až 4 dňoch a môže trvať až jeden týždeň po ukončení liečby. Počas dlhodobého podávania je antihypertenzívny účinok hydrochlórtiazidu u väčšiny pacientov závislý od dávky v dávkach od 12,5 mg/deň do 50-75 mg/deň.

Účinok znižujúci krvný tlak je sprevádzaný miernym zvýšením filtračnej frakcie, renálnej vaskulárnej rezistencie a plazmatickej aktivity renínu.

Pri prekročení určitej dávky zostáva terapeutický účinok tiazidových diuretík nezmenený, zatiaľ čo nepriaznivé účinky sa naďalej zvyšujú: v prípade neúčinnosti nie je vhodné a často je zle tolerované zvýšenie dávky nad odporúčané dávkovanie. (Pozri časť 4.2).

U pacientov s nefrogénnym diabetom insipidus znižuje hydrochlórtiazid výdaj moču a zvyšuje osmolalitu moču.

Hydrochlórtiazid nie je účinný u pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min a/alebo sérový kreatinín vyšší ako 1,8 mg/100 ml).

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií bol pozorovaný vzťah medzi HCTZ a výskytom NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu pozostávajúcu zo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC zodpovedajúcich 1 430 833 a 172 462 kontrolám v populácii. Užívanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívnych) bolo spojené s korigovanou mierou výskytu (OR) 1,29 (95% interval spoľahlivosti (IS): 1,23-1,35) pre BCC a 3,98 (95% IS: 3,68-4,31) pre SCC. Pre BCC aj SCC bol pozorovaný jednoznačný vzťah medzi kumulatívnou dávkou a odozvou. Ďalšia štúdia naznačila možnú súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a expozíciou HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám v populácii, pričom sa použila stratégia výberu z rizikových skupín. Vzťah medzi kumulatívnou dávkou a odozvou bol dokázaný s korigovanou OR 2,1 (95% IS: 1,7-2,6), ktorá vzrástla na 3,9 (3,0-4,9) pri vysokých dávkach (~ 25 000 mg) a na 7,7 (5,7-10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri tiež časť 4.4).

### Pediatrická populácia (vo veku od 6 rokov)

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku pre ramipril/amlodipín/hydrochlórtiazid, ktorá sa týka špecificky daného lieku, vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre liečbu hypertenzie na základe toho, že liek nepredstavuje významný terapeutický prínos oproti existujúcej liečbe pediatrických pacientov (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 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 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 %. 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, nasýtitel'nú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu, má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych plazmatických koncentráciách.

Po opakovanom podávaní ramiprilu jedenkrát denne bol účinný polčas koncentrácií ramiprilátu 13-17 hodín po dávkach 5-10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25 - 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturovateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

Podanie jednorazovej perorálnej dávky 10 mg ramiprilu bolo v materskom mlieku nedetekovateľné. Účinok opakovaných dávok však nie je známy.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

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

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene bol metabolizmus ramiprilu na ramiprilát oneskorený kvôli zníženej aktivite pečenných 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.

### 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 polčasu a k zvýšeniu AUC o približne 40 – 60 %.

### Používanie 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.

## **Hydrochlórtiazid**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní hydrochlórtiazidu je absorpcia rýchla ( $T_{max}$  približne 2 hodiny). Zvýšenie priemernej AUC je lineárne a úmerné dávke v terapeutickom rozmedzí.

Účinok jedla na absorpciu hydrochlórtiazidu má malý klinický vplyv. Po perorálnom podaní je absolútna biologická dostupnosť hydrochlórtiazidu 70 %.

U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa zhoršuje absorpcia hydrochlórtiazidu.

Nepretržité podávanie nemení metabolizmus hydrochlórtiazidu. Po 3 mesiacoch liečby dennou dávkou 50 mg hydrochlórtiazidu je absorpcia, eliminácia alebo vylučovanie podobné ako pri krátkodobej liečbe.

### Distribúcia

Hydrochlórtiazid sa akumuluje v erytrocytoch a dosahuje maximálnu koncentráciu 4 hodiny po perorálnom podaní. Po 10 hodinách je koncentrácia v erytrocytoch približne 3-násobkom koncentrácie v plazme. Bolo hlásené naviazanie na plazmatické bielkoviny približne 40 – 70 % a zdanlivý distribučný objem sa odhadoval na 4 - 8 l/kg.

Eliminačný polčas sa veľmi líši medzi jednotlivými osobami: je medzi 6 a 25 hodinami.

### Biotransformácia

Hydrochlórtiazid podlieha zanedbateľnému metabolizmu v pečeni a nepreukázalo sa, že by indukoval alebo inhiboval akékoľvek izoenzy my CYP450.

### Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa eliminuje z plazmy hlavne v nezmenenom stave s polčasom približne 6 až 15 hodín v terminálnej eliminačnej fáze. V priebehu 72 hodín sa 60 až 80 % jednorazovej perorálnej dávky vylúči močom, 95 % v nezmenenej forme a 4 % ako hydrolyzát 2-amino-4-chlór-m-benzéndisulfónamidu (ABCS). Až 24 % perorálnej dávky sa vylúči stolicou a zanedbateľné množstvo sa vylučuje do žlče. Pri zlyhávaní obličiek a srdca sa znižuje renálny klírens hydrochlórtiazidu a predlžuje sa eliminačný polčas. U starších pacientov je to rovnaké, s ďalším zvýšením maximálnej plazmatickej koncentrácie.

### Kardiovaskulárna nedostatočnosť

Klírens hydrochlórtiazidu môže byť znížený u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca.

### Hepatálna insuficiencia

Pri cirhóze pečene neboli pozorované žiadne významné zmeny vo farmakokinetike hydrochlórtiazidu. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať v prípade hepatálnej kómy alebo prekómy. Liek sa má používať opatrne u pacientov s progresívnym ochorením pečene (pozri časť 4.4).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### **Ramipril**

### Reprodukčná toxikológia

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

#### Poškodenie plodnosti

Fertilita nebola zhoršená ani u samcov ani u samíc potkanov.

Podávanie ramiprilu samiciam potkanov počas fetálneho obdobia a laktácie viedlo ku nevratnému poškodeniu obličiek (dilatácia obličkovej panvičky) u potomkov v denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších.

Nevratné poškodenie obličiek sa pozorovalo aj u veľmi mladých potkanov, ktorým sa podala jednorazová dávka ramiprilu.

### **Amlodipín**

#### 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

Nepozoroval sa žiadny vplyv na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samci počas 64 dní a samičky 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg/kg/deň (8-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg pri mg/m<sup>2</sup>). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí na základe mg/kg, boli zistené znížené plazmatické hladiny folikulostimulačného hormónu a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatíd a Sertolihho buniek.

\*Stanovené na hmotnosť pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Obsah kapsuly**

mikrokryštalická celulóza  
hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý  
kukuričný škrob, predželatinovaný  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
stearyl-fumarát sodný

#### **Obal kapsuly (5 mg/5 mg/12,5 mg)**

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

#### **Obal kapsuly (5 mg/5 mg/25 mg)**

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

#### **Obal kapsuly (10 mg/5 mg/25 mg)**

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

želatína

**Obal kapsuly (10 mg/10 mg/25 mg)**

červený oxid železitý (E 172)

žltý oxid železitý (E 172)

čierny oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

želatína

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tvrde kapsuly sú balené v blistroch (PA-hliník-PVC (laminát) a hliníková fólia) vložených do papierovej škatuľky.

Veľkosti balenia:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tvrdých kapsúl

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 Ľubľana

Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Amirap HCT 5 mg/5 mg/12,5 mg mg tvrdé kapsuly: 58/0309/22-S

Amirap HCT 5 mg/5 mg/25 mg tvrdé kapsuly: 58/0310/22-S

Amirap HCT 10 mg/5 mg/25 mg tvrdé kapsuly: 58/0311/22-S

Amirap HCT 10 mg/10 mg/25 mg tvrdé kapsuly: 58/0312/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. januára 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023