

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ramladio 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly
Ramladio 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly
Ramladio 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly
Ramladio 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg/5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

5 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

10 mg/5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

5 mg/5 mg tvrdé kapsuly: Telo kapsuly je oranžovohnedej farby s vytlačeným čiernym označením 0505. Viečko kapsuly je oranžovohnedej farby. Obsah kapsuly je biely až takmer biely prášok s možnými kryštálmi. Kapsula veľkosti č. 2.

5 mg/10 mg tvrdé kapsuly: Telo kapsuly je bielej až takmer bielej farby s vytlačeným sivým až čiernym označením 0510. Viečko kapsuly je hnedastočervenej farby. Obsah kapsuly je biely až takmer biely prášok s možnými kryštálmi. Kapsula veľkosti č. 0.

10 mg/5 mg tvrdé kapsuly: Telo kapsuly je bielej až takmer bielej farby s vytlačeným sivým až čiernym označením 1005. Viečko kapsuly je oranžovohnedej farby. Obsah kapsuly je biely až takmer biely prášok s možnými kryštálmi. Kapsula veľkosti č. 0.

10 mg/10 mg tvrdé kapsuly: Telo kapsuly je hnedastočervenej farby s vytlačeným bielym označením 1010. Viečko kapsuly je hnedastočervenej farby. Obsah kapsuly je biely až takmer biely prášok s možnými kryštálmi. Kapsula veľkosti č. 0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula s danou silou.
Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Pred zmenou liečby na Ramladio musia byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých liečiv užívaných súbežne. Dávka Ramladia má byť nastavená podľa dávok jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa vykonať titráciou samostatných liečiv kombinácie.

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 sérová hladina draslíka.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Aby sa zistila optimálna začiatočná a udržiavacia dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek, dávka sa má individuálne prispôbiť pacientovi titráciou dávok jednotlivých liečiv, ramiprilu a amlodipínu.

Počas liečby Ramladiom sa má sledovať funkcia obličiek a sérová hladina draslíka. V prípade zhoršenia funkcie obličiek sa má podávanie Ramladia prerušiť a nahradiť vhodne upravenými dávkami samostatných liečiv.

Denná dávka ramiprilu u pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť určená podľa klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2):

- ak je klírens kreatinínu ≥ 60 ml/min, nie je potrebné upraviť začiatočnú dávku (2,5 mg/deň); maximálna denná dávka ramiprilu je 10 mg;
- ak je klírens kreatinínu medzi 30 – 60 ml/min, nie je potrebné upraviť začiatočnú dávku (2,5 mg/deň); maximálna denná dávka ramiprilu je 5 mg;
- ak je klírens kreatinínu medzi 10 – 30 ml/min, začiatočná dávka je 1,25 mg/deň a maximálna denná dávka ramiprilu je 5 mg;
- u hemodialyzovaných pacientov s hypertenziou: ramipril je slabo dialyzovateľný; začiatočná dávka je 1,25 mg/deň a maximálna denná dávka je 5 mg; liek má byť podaný 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).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

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.

Dávky ramiprilu 2,5 mg nie sú pri tomto lieku možné.

Starší ľudia

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

Začiatočné dávky ramiprilu majú byť nižšie a nasledujúca titrácia dávky sa má vykonať postupne vo viacerých krokoch z dôvodu vyššej možnosti nežiaducich účinkov. Podávanie Ramladia sa neodporúča u veľmi starých a telesne slabých pacientov.

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú užívať perorálne raz denne, každý deň v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla. Nesmú sa žuvať ani drviť. Kapsuly sa nemajú užívať s grapefruitovou šťavou.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s ramiprilom:

- angioedém v anamnéze (vrodený, idiopatický alebo z dôvodu predchádzajúceho angioedému spôsobeného ACE inhibítormi alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II),
- extrakorporálne liečby umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie jednej funkčnej obličky,
- 2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- ramipril sa nesmie používať u pacientov s hypotenziou alebo pri hemodynamicky nestabilných stavoch,
- súbežné užívanie Ramladia s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1),
- Súbežná liečba sakubitriplom/valsartanom. Liečba Ramladiom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

Súvisiace s amlodipínom:

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

Súvisiace s ramiprilom/amlodipínom:

- všetky vyššie uvedené kontraindikácie týkajúce sa jednotlivých zložiek sa týkajú aj fixnej kombinácie ramipril/amlodipín.
- precitlivenosť na liečivá, iné ACE inhibítory (ACE, angiotenzín konvertujúci enzým), deriváty dihydropyridínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia týkajúce sa jednotlivých zložiek, ako je uvedené nižšie, sa týkajú aj fixnej kombinácie ramipril/amlodipín.

Súvisiace s ramiprilom:

Osobitné populácie

Gravidita

ACE inhibítory ako je ramipril alebo antagonisty receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nesmú začať užívať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby ACE inhibítormi/AIIRA nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba ACE inhibítormi/AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie

- pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón:
U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia funkcie obličiek v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa

ACE inhibítor alebo súbežne podané diuretikum podáva prvýkrát, alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Výrazná aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón s potrebou lekárskeho dohľadu, vrátane sledovania krvného tlaku, sa očakáva napr. u týchto pacientov:

- pacienti so závažnou hypertenziou,
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním srdca,
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi z ľavej komory (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne),
- pacienti s unilaterálnou stenózou renálnej artérie s druhou funkčnou obličkou,
- 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 podstupujúci veľkú operáciu alebo počas anestézie liečivami spôsobujúcimi hypotenziu.

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné užívanie ACE inhibítorov, inhibítorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACE inhibítorov, inhibítorov 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 kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

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

- Prechodné alebo trvalé zlyhávanie srdca po infarkte myokardu.
- Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie.

Začiatková fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekársky dohľad.

Starší ľudia

Pozri časť 4.2.

Operácia

Odporúča sa liečbu inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ako je ramipril, ukončiť podľa možnosti jeden deň pred operáciou.

Sledovanie renálnej funkcie

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

Angioedém

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

V prípade výskytu angioedému sa musí liečba ramiprilom prerušiť. 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). U pacientov sa prejavil abdominálnou bolesťou (s nauzeou alebo vracaním alebo bez týchto príznakov).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie

začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky ramiprilu. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka s poruchou dýchania 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.

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 prerušenie liečby ramiprilom.

Sledovanie 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. K pacientom s rizikom vzniku hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, starší ľudia (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti užívajúci draselné soli, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce plazmatickú hladinu draslíka (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu) alebo také stavy ako dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak sa považuje súbežné užívanie vyššie uvedených liečiv za potrebné, odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a funkcie obličiek (pozri časť 4.5).

Sledovanie elektrolytov: Hyponatriémia

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

Neutropénia/agranulocytóza

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

Etnické rozdiely

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

Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Kašeľ je typicky neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Pri diferenciálnej diagnostike kašľa sa má zvážiť kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom.

Súvisiace s amlodipínom:

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

Pacienti so zlyhávaním srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobých, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III a IV) bol hlásený vyšší výskyt

plúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine dostávajúcej placebo. Inhibítory vápnikových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca používať s opatnosťou, pretože v budúcnosti môžu zvýšiť riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality.

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. Amlodipín sa má preto predpisovať na spodnej hranici dávkovacieho režimu a opatnosť je potrebná pri začatí liečby aj pri zvyšovaní dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné starostlivé monitorovanie a pomalá titrácia dávky.

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s ramiprilom:

Kontraindikované kombinácie

Extrakorporálne liečby umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza dextránsulfátom, pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je takáto liečba nutná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív. Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

Opatrenia pri používaní

Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce plazmatickú hladinu draslíka (vrátane antagonistov angiotenzínu II, takrolimu, cyklosporínu)

Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje starostlivé sledovanie sérového draslíka. Opatnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní ramiprilu s inými liečivami zvyšujúcimi hladinu draslíka v sére, napr. 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.

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, tamsulozín, terazosín)

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) ACE inhibítormi, inhibítormi receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím ACE inhibítorov, inhibítorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia

obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie liečivá (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, adrenalín), ktoré môžu oslabovať 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 funkcie obličiek a zvýšeniu hladiny draslíka.

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom

Môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Súvisiace s amlodipínom:

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibítory CYP3A4

Pri súbežnom užívaní amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteázy, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako erytromycín, verapamil alebo diltiazem) môže dôjsť k významnému nárastu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien farmakokinetiky môže byť výraznejší u starších ľudí. Je potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Klaritromycín

Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom existuje zvýšené riziko hypotenzie. U pacientov súbežne užívajúcich amlodipín s klaritromycínom sa preto odporúča starostlivé sledovanie.

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 zväziť reguláciu dávok počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča pre možné zvýšenie biologickej dostupnosti u niektorých pacientov, čo môže viesť k silnejšiemu hypotenznému účinku.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózne podaného dantrolénu v súvislosti s hyperkaliémiou pozorovali smrteľná ventrikulárna fibrilácia a kardiovaskulárne zlyhanie. Pre riziko hyperkaliémie sa odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu inhibítorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín, u pacientov náchylných k malígnej hypertermii a pri liečbe malígnej hypertermie.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Hypotenzné účinky amlodipínu sa sčítavajú s hypotenzným účinkom iných antihypertenzív.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní amlodipínu s takrolimom existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ale mechanizmus farmakokinetiky tejto interakcie nie je úplne objasnený. Na zabránenie toxicity takrolimu pri podávaní amlodipínu pacientom, ktorí sa liečia takrolimom, je potrebné pravidelné sledovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

mTOR inhibítory (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR inhibítory ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus sú CYP3A substrátmi. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom užívaní s mTOR inhibítormi môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítorom.

Cyklosporín

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo v inej populácii okrem pacientov s transplantovanou obličkou, kde sa pozoroval premenlivý nárast koncentrácie cyklosporínu v čase najnižšieho účinku (priemerne 0 % – 40 %). U pacientov s transplantovanou obličkou liečených amlodipínom sa má zväziť sledovanie hladín cyklosporínu a v prípade potreby sa majú znížiť dávky cyklosporínu.

Simvastatín

Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k nárastu expozície simvastatínu o 77 %, v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

V klinických štúdiách zameraných na interakcie amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu ani warfarínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých liečiv v tomto kombinovanom lieku na graviditu a dojčenie:

Užívanie Ramladia sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Užívanie Ramladia sa neodporúča počas dojčenia. Pri rozhodnutí, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu Ramladiom je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

Gravidita

V súvislosti s ramiprilom:

Užívanie Ramladia 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, malý nárast rizika však nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi nepovažuje za nutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Ak je gravidita potvrdená, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečby ACE inhibítorom 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 časť 5.3). Ak došlo k expozícii ACE inhibítorom

od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, musia byť dôkladne sledované pre možnú hypotenziu, oligúriu a hyperkaliémiu (pozri časti 4.3 a 4.4).

V súvislosti s amlodipínom:

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách sa pri vysokých dávkach pozorovala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Použitie počas gravidity sa odporúča len v prípade, ak neexistuje 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 užívaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2), užívanie ramiprilu sa neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby 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 dojča, sa odhaduje s medzikvartilným rozmedzím 3 – 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Pri rozhodnutí, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu amlodipínom sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

Fertilita

U niektorých pacientov, ktorí sa liečili inhibítormi vápnikových kanálov, boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Klinické údaje týkajúce sa potenciálneho účinku amlodipínu na fertilitu sú nedostatočné. V jednej štúdii na potkanoch sa preukázali nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ramladio môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženia krvného tlaku, ako je závrat, bolesť hlavy, únava) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti zvlášť dôležité (napr. pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov).

Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo pri zmene z iných liekov. Opatrnosť je potrebná najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil ramiprilu zahŕňa pretrvávajúci suchý kašeľ a reakcie v dôsledku hypotenzie. Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú náhlu cievnu mozgovú príhodu, infarkt myokardu, angioedém, hyperkaliémiu, poruchu funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitídu, závažné kožné reakcie a neutropéniu/agranulocytózu.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich reakcií je určená použitím nasledovnej konvencie:

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

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa hlásili počas liečby samotným ramiprilom alebo amlodipínom:

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	
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé		alergické reakcie
	neznáme	anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšené hodnoty antinukleárných protilátok	
Poruchy endokrinného systému	neznáme	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	zvýšená hladina draslíka v krvi	
	menej časté	anorexia, znížená chuť do jedla	
	veľmi zriedkavé		hyperglykémia
	neznáme	znížená hladina sodíka v krvi	
Psychické poruchy	menej časté	depresívna nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	zriedkavé	stav zmätenosti	zmätenosť
	neznáme	porucha pozornosti	
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy, závrat	somnolencia, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)
	menej časté	vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	zriedkavé	tras, porucha rovnováhy	
	veľmi zriedkavé		hypertónia, periférna neuropatia
	neznáme	mozgová ischémia, vrátane ischemickej cievej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku, poruchy psychomotorických schopností, pocit pálenia, parosmia	extrapyramídová porucha
Poruchy oka	menej časté	poruchy videnia, vrátane rozmazaného videnia	poruchy videnia (vrátane diplopie)
	zriedkavé	konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyritnu	menej časté		tinitus
	zriedkavé	poruchy sluchu, tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté		palpitácie
	menej časté	ischémia myokardu, vrátane angíny pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)
	veľmi zriedkavé		infarkt myokardu

Poruchy ciev	časté	hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa	začervenanie
	menej časté	začervenanie	hypotenzia
	zriedkavé	stenóza ciev, hypoperfúzia, vaskulitída	
	veľmi zriedkavé		vaskulitída
	neznáme	Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	dyspnoe
	menej časté	bronchospazmus, vrátane zhoršenia astmy, prekrvenie sliznice nosa	kašeľ, rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy trávenia, abdominálny dyskomfort, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie	bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	menej časté	pankreatitída (pri ACE inhibítoroch boli veľmi výnimočne hlásené prípady s fatálnym koncom), zvýšené hodnoty 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 d'asién
	neznáme	aftózna stomatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest	menej časté	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	
	zriedkavé	cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie	
	veľmi zriedkavé		hepatitída, žltáčka, zvýšenie pečeňových enzýmov*
	neznáme	akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, najmä makulopapulárna	
	menej časté	angioedém; veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; pruritus, hyperhidróza	alopécia, purpura, zmeny zafarbenia kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária
	zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza	
	veľmi zriedkavé	fotosenzitívne reakcie	angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršenie psoriázy, psoriaziformná	toxická epidermálna nekrolýza

		dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	svalové spazmy, myalgia	opuch členkov, svalové kŕče
	menej časté	artralgia	artralgia, myalgia, bolesti chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	porucha funkcie obličiek, vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie existujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	prechodná erektilná impotencia, znížené libido	impotencia, gynekomastia
	neznáme	gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté		edém
	časté	bolesť v hrudi, únava	únava, asténia
	menej časté	pyrexia	bolesť v hrudi, bolesť, malátnosť
	zriedkavé	asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté		nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

* najčastejšie s cholestázou

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

Neexistujú žiadne informácie o predávkovaní ramiprilom/amlodipínom u ľudí.

Súvisiace s ramiprilom:

K príznakom spojeným s predávkovaním ACE inhibítormi môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek. Pacient má byť dôkladne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxikáciu (gastrockú laváž, 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.

Súvisiace s amlodipínom:

U ľudí sú obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom.

Príznaky

Dostupné údaje pre amlodipín 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 prejavovať oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu zahŕňajúcu časté monitorovanie funkcie srdca a pľúc, vyvýšenie končatín 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 na zvrátenie účinkov blokády vápnikových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že podanie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu. Keďže amlodipín sa vo veľkom rozsahu viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá pôsobiace na systém renín-angiotenzín-aldosterón, ACE inhibítory a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09BB07

Ramipril

Mechanizmus účinku

Ramiprilát, aktívny metabolit prekursora 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 s hypertenziou (afro-karibská populácia, zvyčajne nízkoreninová populácia s hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzné vlastnosti:

Podanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej artériovej rezistencie. Vo všeobecnosti nenastávajú veľké zmeny v prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie. Podanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k poklesu krvného tlaku v ležiacej polohe aj v stoji bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kardiovaskulárna prevencia:

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

zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízka hladina vysokodenzitného lipoproteínového cholesterolu alebo fajčenie cigariet).

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

Tabuľka 1. Štúdia HOPE: hlavné výsledky				
	Ramipril %	Placebo %	Relatívne riziko (95 % interval spoľahlivosti)	p-hodnota
Všetci pacienti	n = 4 645	n = 4 652		
Primárne kombinované udalosti	14,0	17,8	0,78 (0,70 – 0,86)	< 0,001
Infarkt myokardu	9,9	12,3	0,80 (0,70 – 0,90)	< 0,001
Smrť z kardiovaskulárnej príčiny	6,1	8,1	0,74 (0,64 – 0,87)	< 0,001
Mozgová príhoda	3,4	4,9	0,68 (0,56 – 0,84)	< 0,001
Sekundárne koncové ukazovatele				
Smrť z akejkoľvek príčiny	10,4	12,2	0,84 (0,75 – 0,95)	0,005
Potreba revaskularizácie	16,0	18,3	0,85 (0,77 – 0,94)	0,002
Hospitalizácia pre nestabilnú angínu	12,1	12,3	0,98 (0,87 – 1,10)	NS
Hospitalizácia pre zlyhávanie srdca	3,2	3,5	0,88 (0,70 – 1,10)	0,25
Komplikácie súvisiace s diabetom	6,4	7,6	0,84 (0,72 – 0,98)	0,03

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

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

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické štúdie (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 ACE inhibítora a blokátora receptorov angiotenzínu II.

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

Tieto štúdie 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 ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

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

Amlodipín

Mechanizmus účinku

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalých kanálov alebo antagonistu vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do hladkej svaloviny ciev a myokardu.

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je výsledkom priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmiernuje angínu nie je úplne objasnený, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž nasledujúcimi dvoma mechanizmami:

- 1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tým znižuje celkový periférny odpor (afterload), proti ktorému pracuje srdce. Keďže srdcový rytmus ostáva stabilný, toto odľahčenie srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a nároky na kyslík.
- 2) Mechanizmus účinku amlodipínu tiež pravdepodobne zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemiou poškodených oblastiach. Táto dilatácia u pacientov s vazospazmom koronárnej artérie zlepšuje zásobovanie myokardu kyslíkom (Prinzmetalova alebo variantná angína).

U pacientov s hypertenziou dochádza pri podaní jednej dennej dávky ku klinicky významnému zníženiu krvného tlaku v leže aj v stoji, ktoré pretrváva 24 hodín. Vzhľadom na pomalý nástup účinku, po podaní amlodipínu nenastáva akútna hypotenzia.

Amlodipín sa nespája so žiadnymi nežiaducimi účinkami na metabolizmus alebo zmenami lipidov v plazme a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

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

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so zlyhávaním srdca triedy NYHA III – IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory, ukázala, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so zlyhávaním srdca.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii amlodipínu s následným sledovaním (follow up) (PRAISE-2) u pacientov so zlyhávaním srdca triedy NYHA III a IV bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov svedčiacich pre základnú ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, náprstníkových glykozidov a diuretik, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej skupine bolo podávanie amlodipínu spojené s vyšším počtom hlásení pľúcneho edému.

Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) bola vykonaná na porovnanie terapií novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor vápnikových kanálov) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórthalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (Coronary Heart Disease, CHD) vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový ukazovateľ bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom koncovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlórthalidónom: RR 0,98, 95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65. Spomedzi sekundárnych koncových

ukazovateľov bol výskyt zlyhávania srdca (zložka kombinovaného kardiovaskulárneho koncového ukazovateľ'a) signifikantne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % v porovnaní s 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25 – 1,52] $p < 0,001$). Avšak v mortalite z akejkoľvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom žiadny signifikantný rozdiel. RR 0,96, 95 % IS [0,89 – 1,02] $p = 0,20$.

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 jedla v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní dávok 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 %.

Metabolizmus

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, saturateľnú 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 po dávkach 5 – 10 mg účinný polčas koncentrácií ramiprilátu 13 – 17 hodín a dlhší po nižších dávkach 1,25 – 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

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 osôb 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 pečeneých esteráz a plazmatické hladiny ramiprilu u týchto pacientov boli zvýšené. Maximálne koncentrácie ramiprilátu u týchto pacientov však nie sú odlišné v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

Laktácia

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

Amlodipín

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

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

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom jedla.

Biotransformácia/eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne 35 – 50 hodín a zodpovedá dávkovaniu jedenkrát denne. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom sa 10 % materskej molekuly a 60 % metabolitov vylúči močom.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

O podaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene sú len veľmi obmedzené klinické údaje. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo spôsobuje predĺženie polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 – 60 %.

Použitie u starších ľudí

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je u starších aj mladších osôb podobný. Klírens amlodipínu sa znižuje spolu so zvýšením AUC a predĺžením eliminačného polčasu u starších ľudí. Podľa očakávaní došlo v skúmanej vekovej skupine pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca k zvýšeniu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ramipril

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 zväčšenie juxtaglomerulárneho aparátu u psov a opíc od denných dávok 250 mg/kg/deň. Potkany, psy a opice tolerovali denné dávky 2; 2,5; 8 mg/kg/deň bez škodlivých účinkov. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, králikoch a opiciach nepreukázali žiadne teratogénne vlastnosti.

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

Podávanie ramiprilu samiciam potkanov počas fetálneho obdobia a laktácie spôsobilo nevratné poškodenie obličiek (dilataciu obličkovej panvičky) u mláďat pri denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších.

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

U veľmi mladých potkanov, ktorým sa podávala jednorazová dávka ramiprilu sa pozorovalo nevratné poškodenie obličiek.

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.

Porucha fertility:

Pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg prepočítanej na mg/m²) sa neprejavil žiadny účinok na fertilitu potkanov užívajúcich amlodipín (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením).

V inej štúdií na potkanoch, v ktorej samce potkanov užívali amlodipínium-bezylát počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí prepočítanou na mg/kg, sa zistilo zníženie hladiny folikuly-stimulujúceho hormónu a testosterónu v plazme, ako aj zníženie hustoty spermy a počtu zrelých spermatíd a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza:

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave 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 dvojnásobok* ako je maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg v prepočte na mg/m²) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke u myší, 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:

hypromelóza 6cP
kukuričný škrob, predželatinovaný
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly:

5 mg/5 mg tvrdé kapsuly a 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly

oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
želatína
čierny atrament (šlak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný (E525), čierny oxid železitý (E172))

5 mg/10 mg tvrdé kapsuly

oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
želatína
čierny atrament (šlak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný (E525), čierny oxid železitý (E172))

10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
želatína
biely atrament (šlak (E904), propylénglykol (E1520), hydroxid draselný (E525), oxid titaničitý (E171))

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/hliníková/PVC//hliníková fólia): 30, 50, 60, 90 a 100 tvrdých kapsúl v škatuľke.
Jednodávkový blister (OPA/hliníková/PVC//hliníková fólia): 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 tvrdá kapsula v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo Mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo Mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ramladio 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0096/17-S
Ramladio 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly: 58/0097/17-S
Ramladio 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0098/17-S
Ramladio 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly: 58/0099/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. apríla 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. decembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).