

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ramomark 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a amlodipínium-bezylát zodpovedajúci 5 mg amlodipínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdé želatínové kapsuly s dĺžkou 19 mm. Viečko kapsuly: nepriehľadná ružová farba. Telo kapsuly: nepriehľadná biela farba. Obsah kapsuly: biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypertenzie u dospelých.

Ramomark je indikovaný ako substitučná terapia u pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne pod kontrolou súbežne podávaným ramiprilom a amlodipínom v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ramomark sa nemá použiť na začatie liečby hypertenzie. Dávka každej zložky sa má stanoviť individuálne, na základe profilu pacienta a kontroly krvného tlaku.

Ak je potrebné prispôbiť dávku, dávkovací režim sa má určiť individuálne použitím jednotlivých zložiek ramiprilu a amlodipínu a po nastavení na vhodnú dávku je možné prejsť na fixnú kombináciu Ramomarku.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula denne. Maximálna denná dávka sú dve kapsuly Ramomarku 5 mg/5 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na optimálne určenie začiatkovej a udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné dávku pre pacienta stanoviť individuálne, oddelenou titráciou dávok ramiprilu a amlodipínu. Ramipril sa dá odstrániť dialýzou len mierne a liek sa má podať niekoľko hodín po vykonaní hemodialýzy.

Zmeny v plazmatickej koncentrácii amlodipínu nie sú v korelácii so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča normálne dávkovanie. Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou.

Počas liečby Ramomarkom sa má sledovať funkcia obličiek a hladiny draslíka v sére. Pri zhoršení funkcie obličiek sa má podávanie Ramomarku prerušiť a nahradiť jednotlivými zložkami v primerane upravených dávkach.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu, preto sa tento liek neodporúča pre jedincov s poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

U starších ľudí sa odporúča nižšia úvodná dávka a zvyšovanie dávkovania má prebiehať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ramomarku u detí nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Keďže jedlo neovplyvňuje absorpciu ramiprilu a amlodipínu, Ramomark sa môže užívať bez ohľadu na jedlo. Ramomark sa odporúča užívať každý deň v rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

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

Súvisiace s ramiprilom

- angioedém v anamnéze (vrodený, idiopatický alebo z dôvodu predchádzajúceho angioedému spôsobeného ACE inhibítormi alebo AIIRA).
- extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- významná bilaterálna renálna arteriálna stenóza alebo renálna arteriálna stenóza v jedinej funkčnej obličke.
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- nesmú užívať pacienti s hypotenziou alebo hemodynamicky nestabilné stavy.
- súbežné používanie Ramomarku s liekmi obsahujúcimi aliskiren 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).
- súbežné používanie s liečbou sakubitrilom/valsartanom. Liečba Ramomarkom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri 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 zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvýšenú pozornosť je potrebné venovať pacientom, ktorí sa súbežne liečia diuretikami, pretože títo pacienti môžu mať depléciu objemu alebo solí. Je potrebné monitorovať ich renálne funkcie a hladinu draslíka v sére.

Súvisiace s ramiprilom

Osobitné skupiny pacientov

Gravidita

Počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi ako je ramipril alebo antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA). Pokiaľ sa nepovažuje pokračovanie liečby ACE inhibítormi/AIIRA za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, pre ktorú bol preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Pokiaľ sa gravidita potvrdí, 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

- 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 inhibítormi alebo súbežne podané diuretikum podáva prvýkrát, alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

U nižšie uvedených pacientov je nutné predpokladať významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón a je potrebný lekársky dohľad, vrátane sledovania krvného tlaku:

- pacienti so závažnou hypertenziou,
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhaním srdca,
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne),
- pacienti s unilaterálnou renálnou arteriálnou stenózou, pričom druhá oblička je funkčná,
- pacienti s nedostatkom tekutín alebo solí alebo rizikom ich vzniku (vrátane pacientov používajúcich diuretiká),
- pacienti s cirhózou pečene a/alebo s ascitom,
- pacienti podrobujúci sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.

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

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

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

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

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

- *Prechodné alebo trvalé zlyhanie srdca po infarkte myokardu.*
- *Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie.*
Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekársky dohľad.

- *Starší ľudia*
Pozri časť 4.2.

Operácia

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

Sledovanie funkcie obličiek

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

Hypersenzitivita/Angioedém

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

Súbežné užívanie ACE inhibítorov 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 ACE inhibítorov s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (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 ACE inhibítor, je potrebná opatnosť.

V prípade výskytu angioedému sa musí liečba ramiprilom ukončiť.

Ihneď 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 týchto pacientov sa prejavil 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.

Sledovanie elektrolytov: hyperkaliémia

Hladiny draslíka v sére

ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok nie je u pacientov s normálnou funkciou obličiek zvyčajne významný. K pacientom s rizikom výskytu hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, starší pacienti (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus a/alebo pacienti užívajúci doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol, tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. U pacientov užívajúcich ACE inhibítory sa majú draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu používať s opatnosťou a má sa u nich sledovať hladina draslíka a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Sledovanie elektrolytov: hyponatriémia

U niektorých pacientov, ktorí sa liečili ramiprilom, sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatriémia. Preto sa odporúča pravidelné sledovanie hladín sodíka v sére najmä u starších pacientov, ako aj u ostatných pacientov s rizikom hyponatriémie.

Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza, ako aj trombocytopénia a anémia a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť

možnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v začiatkovej fáze liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermiu) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Etnické rozdiely

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

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

Kašeľ

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

Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu sa pri hypertenznej kríze nestanovili.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti so zlyhaním srdca

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú zvýšené. Odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Preto sa má liečba amlodipínom u týchto pacientov predpisovať na spodnej hranici dávkovacieho režimu a opatnosť je potrebná pri začatí liečby aj pri zvyšovaní dávky.

U pacientov s ťažkou 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 môže v tejto skupine pacientov používať v normálnej dávke. Zmeny plazmatickej koncentrácie amlodipínu nie sú v súlade so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s ramiprilom

Údaje z klinických štúdií preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombináciou ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu je v porovnaní s užívaním samotnej RAAS aktívnej látky spojená so zvýšenou frekvenciou nežiaducich

účinkov ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Kontraindikované kombinácie

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

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované pretože zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

Opatrenia pri používaní

Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom a vildagliprínom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

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

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

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

Odporúča sa sledovať krvný tlak.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokaínamid, cytostatiká a ďalšie liečivá, ktoré môžu ovplyvniť počet krviniek:

Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Soli lítia:

Vylučovanie lítia sa môže 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. Okrem toho môže súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík:

Hoci hladina draslíka v sére zvyčajne zostáva v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených ramiprilom/amlodipínom sa môže objaviť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík môžu viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní ramiprilu/amlodipínu s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napr. trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum rovnako ako amilorid. Preto sa kombinácia ramiprilu/amlodipínu s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak sa súbežná liečba začne, musia sa používať s opatrnosťou a je potrebné časté monitorovanie draslíka v sére.

Cyklosporín:

Pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov s cyklosporínom sa môže objaviť hyperkaliémia. Odporúča sa sledovanie draslíka v sére.

Heparín:

Pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov s heparínom sa môže objaviť hyperkaliémia. Odporúča sa sledovanie draslíka v sére.

Súvisiace s amlodipínom

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibitory CYP3A4: Pri súbežnom používaní amlodipínu so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP3A4 (inhibítormi proteázy, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamilom alebo diltiazemom) môže dôjsť k významnému nárastu expozície amlodipínu. Klinický význam môže byť výraznejší u starších pacientov. Je potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4: Po 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 zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča pre možné zvýšenie biologickej dostupnosti u niektorých pacientov, čo môže vyústiť do zvýšeného účinku na zníženie tlaku krvi.

Dantrolén (infúzia): U zvierat sa po podaní verapamilu s intravenózne podaným dantrolénom v súvislosti s hyperkaliémiou pozorovali smrteľná ventrikulárna fibrilácia a kardiovaskulárne zlyhanie. Pre riziko hyperkaliémie sa odporúča vyhnúť sa súbežnému podaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín, u pacientov náchylných k malígnej hypertermii a liečených na malígnu hypertermiu.

Účinky amlodipínu na iné lieky

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

Takrolimus

Pri súbežnom podaní amlodipínu s takrolimom existuje riziko zvýšenia hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne známy. Na zabránenie toxicity súvisiacej s takrolimom po pridaní amlodipínu pacientom, ktorí sa už liečia takrolimom je potrebné pravidelné kontrolovanie hladiny takrolimu v krvi a úprava jeho dávky, ak je to potrebné.

Inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin)

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

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

Cyklosporín

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo u inej populačnej skupiny, okrem pacientov s transplantovanou obličkou, kde sa pozoroval nárast v najnižšej koncentrácii cyklosporínu v tele (priemerne 0% - 40%). U pacientov s transplantovanou obličkou, ktorí sa liečia amlodipínom sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, je potrebné znížiť dávku cyklosporínu.

Simvastatín

Súbežné podanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyústilo do nárastu

expozície simvastatínu o 77%, v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek v tomto kombinovanom lieku na graviditu a laktáciu:

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

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

Gravidita

Súvisiace s ramiprilom

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

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

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

Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu sa počas gravidity nestanovila.

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

Použitie počas gravidity sa odporúča len v prípade, ak neexistuje bezpečnejšia možnosť a ak samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Súvisiace s ramiprilom

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

Súvisiace s amlodipínom

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane

dojčené dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 % s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčené deti nie je známy. Rozhodnutie, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu amlodipínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby amlodipínom pre matku.

Fertilita

Súvisiace s amlodipínom

U niektorých pacientov, ktorí sa liečili blokátormi kalciových kanálov, boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny v hlave spermie. 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

Ramomark môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku, ako napríklad závraty, 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 vozidiel alebo obsluhu strojov).

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnný bezpečnostný profil

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, závažné kožné reakcie a neutropéniu/agranulocytózu.

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich reakcií sa stanovila použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa hlásili počas liečby samotným ramiprilom a 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	Zhoršená nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	Depresia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), insomnia
	Zriedkavé	Stav zmätenosti	Zmätenosť
	Neznáme	Poruchy pozornosti	
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, závrat	Somnolencia, závraty, bolesti hlavy (hlavne na začiatku liečby)
	Menej časté	Vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, parestézia
	Zriedkavé	Tras, porucha rovnováhy	
	Veľmi zriedkavé		Hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	Mozgová ischémia, vrátane mozgovej príhody a prechodného ischemického záchvatu, poruchy psychomotorických schopností, pocit pálenia, parosmia	Extrapyramídová porucha
Poruchy oka	Časté		Poruchy zraku (vrátane diplopie)
	Menej časté	Poruchy videnia, vrátane rozmazaného videnia	
	Zriedkavé	Konjunktivitída	

Poruchy ucha a labyritnu	Menej časté		Tinnitus
	Zriedkavé	Poruchy sluchu, tinnitus	
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 predsieni)
	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 pečeneových 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 sfarbenia pokožky, zvýšené potenie, svrbenie, vyrážka, exantém, urtikária
	Zriedkavé	Exfoliatívna dermatitída, onycholýza	
	Veľmi zriedkavé	Fotosenzitívne reakcie	Angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršenie psoriázy, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia	Toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
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 preexistujúcej proteinúrie, zvýšená	Ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia

		hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	
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 na hrudi, únava	Únava, asténia
	Menej časté	Pyrexia	Bolesť na hrudi, bolesť, malátnosť
	Zriedkavé	Asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté		Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

* najčastejšie s cholestázou

Súvisiace s ramiprilom

Pediatrická populácia

Bezpečnosť ramiprilu bola sledovaná v 2 klinických skúšaníach u 325 detí a dospelých vo veku 2-16 rokov. Kým nežiaduce účinky sú svojim charakterom a závažnosťou podobné tým, ktoré sa vyskytli u dospelých, u detí je vyššia frekvencia výskytu nasledujúcich nežiaducich účinkov:

Tachykardia, nazálna kongescia a rinitída, "častá" (t. j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u detí a "menej častá" (t. j. $\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u dospelých.

Konjunktivitída "častá" (t. j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u detí, a "zriedkavá" (t. j. $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) u dospelých.

Tras a žihľavka "menej častá" (t. j. $\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u detí, a "zriedkavá" (t. j. $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) u dospelých.

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

Súvisiace s amlodipínom

Výnimočne boli hlásené prípady extrapyramídového syndrómu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Súvisiace s ramiprilom

Symptómy

Symptómy spojené s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať rozsiahlu periférnu vazodilatáciu (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardiu, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

Liečba

Pacient sa má pozorne monitorovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Medzi navrhované opatrenia patrí primárna detoxikácia (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania agonistov alfa-1 adrenergických receptorov a podanie angiotenzínu II (angiotenzínamidu). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa z celkového obehu

odstraňuje hemodialýzou veľmi slabo.

Súvisiace s amlodipínom

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

Symptómy

Dostupné informácie naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k excesívnej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená systémová hypotenzia vedúca až k šoku s následkom úmrtia.

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.

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

Liečba

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

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

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že použitie aktívneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo absorpciu amlodipínu.

Keďže sa amlodipín extenzívne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a blokátory kalciového kanála.

ATC kód: C09BB07

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 premenu 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 hypertenzných pacientov čiernej pleti (afro-karibskej populácie) (zvyčajne ide o populáciu s nízkorenínovou hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzné vlastnosti

Podávanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej artériovej rezistencie. Vo všeobecnosti sa 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 stojci bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

U väčšiny pacientov sa antihypertenzný účinok jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom podaní. Najvyšší 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 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.

Zlyhávanie srdca

Okrem konvenčnej liečby diuretikami a voliteľnými srdcovými glykozidmi sa ramipril preukázal ako účinný u pacientov s funkčnými triedami II-IV New-York Heart Association. Liek mal prospešné účinky na hemodynamiku srdca (znížený plniaci tlak ľavej a pravej komory, zníženú celkovú periférnu vaskulárnu rezistenciu, zvýšený srdcový výdaj a zlepšený srdcový index). Taktiež znižoval neuroendokrinnú aktiváciu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kardiovaskulárna prevencia

Uskutočnila sa preventívna placebom 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 aspoň ešte jedným prídavným rizikovým faktorom (preukázaná mikroalbuminúria, hypertenzia, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízka hladina vysokodenzitného lipoproteínového cholesterolu alebo fajčenie cigariet).

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

Tabuľka 1. Štúdia HOPE: hlavné výsledky				
	Ramipril %	Placebo %	Relatívne riziko (95% interval 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 kvôli nestabilnej angíne	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizácia kvôli zlyhávaniu 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 súčasnému liečebnému režimu v porovnaní s placebom u 3 577 pacientov vo veku ≥ 55

rokov (bez limitácie hornej hranice veku) s prevahou pacientov s diabetom 2. typu (a aspoň jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom), s normálnym tlakom alebo s vysokým tlakom. Primárna analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientov v štúdiu užívajúcich ramipril a u 149 (8,4 %) pacientov užívajúcich placebo sa rozvinula zjavná nefropatia, čo zodpovedalo RRR 24 %; 95 % IS [3-40], $p = 0,027$.

Štúdia REIN, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, s paralelnými skupinami, placebo kontrolovaná, zameraná na vyhodnotenie účinku liečby ramiprilom na rýchlosť poklesu glomerulárnej filtrácie (GFR) u 352 normotenzných alebo hypertenzných pacientov (vo veku 18-70 rokov), ktorí mali miernu (t.j. priemernú urinárnu proteínovú exkréciu > 1 a < 3 g/24 h) alebo ťažkú proteinúriu (≥ 3 g/24 h) zapríčinenú chronickou nediabetickou nefropatiou. Obidve skupiny pacientov boli prospektívne stratifikované.

Základná analýza pacientov s najťažšou proteinúriou (u tejto skupiny pacientov bola štúdia predčasne ukončená kvôli benefitu v skupine s ramiprilom) ukázala, že priemerná rýchlosť poklesu GFR za mesiac bola nižšia s ramiprilom v porovnaní s placebom; $-0,54$ (0,66) oproti $-0,88$ (1,03) ml/min/mesiac, $p = 0,038$. Rozdiel medzi skupinami bol teda $0,34$ [0,03-0,65] za mesiac a okolo 4 ml/min/rok; 23,1 % pacientov v skupine s ramiprilom dosiahlo kombinovaný sekundárny koncový ukazovateľ zdvojnásobenie východiskovej koncentrácie kreatinínu v sére a/alebo posledný stupeň ochorenia obličiek ("end-stage of renal disease" - ESRD) (potreba dialýzy alebo transplantácie obličiek), kým v skupine s placebom to bolo 45,5 % pacientov ($p = 0,02$).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín aldosterón (RAAS)

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

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

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

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

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

Sekundárna prevencia po akútnom infarkte myokardu

Do štúdie AIRE bolo zaradených viac ako 2 000 pacientov s prechodnými/pretrvávajúcimi klinickými príznakmi srdcového zlyhania po zistenom infarkte myokardu. Liečba ramiprilom bola začatá v niektorý deň časového intervalu od 3 do 10 dní po akútnom infarkte myokardu. Štúdia ukázala, že po uplynutí času sledovania v priemere 15 mesiacov bola mortalita u pacientov liečených ramiprilom

16,9 % a u pacientov liečených placebom 22,6 %. Znamená to, že absolútna redukcia mortality bola 5,7 % a redukcia relatívneho rizika 27 % (95 % CI [11-40 %]).

Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, klinickej štúdií, ktorá zahŕňala 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73% s primárnou hypertenziou) vo veku 6-16 rokov, pacienti dostávali buď nízku, strednú alebo vysokú dávku ramiprilu na dosiahnutie plazmatických koncentrácií ramiprilátu zodpovedajúcemu rozsahu dávok u dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg v závislosti na telesnej hmotnosti. Na konci 4. týždňa bol ramipril vo výsledku pri znižovaní systolického tlaku krvi neúčinný, avšak v najvyššej dávke znižoval diastolický krvný tlak. Ako stredná, tak aj vysoká dávka ramiprilu preukázali významné zníženie systolického aj diastolického tlaku krvi u detí s potvrdenou hypertenziou.

Tento účinok sa nepozoroval pri 4-týždennej, dávku zvyšujúcej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií vysadenia u 218 pediatrických pacientov vo veku 6 - 16 rokov (75% s primárnou hypertenziou), kde sa na diastolickom ako aj na systolickom tlaku krvi demonštrovalo mierne zvýšenie, avšak žiadny štatisticky významný návrat k pôvodným hodnotám, vo všetkých troch skúšaných dávkach [nízka dávka (0,625 mg - 2,5 mg), stredná dávka (2,5 mg - 10 mg) alebo vysoká dávka (5 mg - 20 mg) ramiprilu] v závislosti na telesnej hmotnosti. Ramipril nemal v sledovanej pediatrickej populácii lineárnu odozvu na podanú dávku.

Amlodipín

Mechanizmus účinku

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

Mechanizmus jeho antihypertenzného účinku je výsledkom priameho relaxačného účinku na hladké svalstvo ciev, čo vedie k zníženiu periférnej cievnej rezistencie.

Presný mechanizmus, ktorým zmierňuje anginu pectoris nie je úplne objasnený; môžu byť zapojené dva nasledujúce mechanizmy:

- 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 jeho nároky na kyslík sa tiež znižia.
- 2) Mechanizmus účinku amlodipínu tiež pravdepodobne zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj v ischemiou poškodených oblastiach. Táto dilatácia u pacientov s vazospazmom koronárnej artérie zlepšuje zásobovanie myokardu kyslíkom (Prinzmetalova alebo variantná angína).

U pacientov s hypertenziou dávkovanie jedenkrát denne poskytuje klinicky významné zníženie krvného tlaku ako v sede tak aj v stoji počas 24 hodín. Vzhľadom na pozvoľný nástup účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

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

Amlodipín sa nespája so žiadnym nežiaducim účinkom na metabolizmus alebo zmenou lipidov v plazme a preto je vhodný pre pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Použitie u pacientov s koronárnou chorobou srdca (coronary artery disease, CAD)

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických udalostí u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) bola vyhodnocovaná v nezávislej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi; porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie

výskytu trombozy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT).

Z týchto pacientov 663 bolo liečených amlodipínom v dávke 5 – 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávke 10 – 20 mg a 655 pacientov dostávalo placebo navyše k štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou počas 2 rokov. Kľúčové výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom sa spája s menším počtom hospitalizácií pre angínu a revaskularizačné procedúry u pacientov s CAD.

Tabuľka 1. Výskyt významných klinických výsledkov v štúdiu CAMELOT

Výsledky	Miera výskytu kardiovaskulárnych udalostí, počet (%)			Amlodipín vs. placebo	
	Amlodipín	Placebo	Enalapril	Pomer rizika (95% IS)	Hodnota <i>p</i>
Primárny koncový bod	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Nežiaduce kardiovaskulárne udalosti					
<u>Jednotlivé zložky</u>					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Mozgová mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Úmrtie z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skratky: CHF (congestive heart failure), kongestívne zlyhávanie srdca; IS, interval spoľahlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitórny ischemický atak.

Pacienti so zlyhávaním srdca

Hemodynamické štúdie u pacientov so zlyhávaním srdca a klinické štúdie založené na záťažových testoch u pacientov so zlyhávaním srdca triedy II-IV podľa NYHA preukázali, že amlodipín nevyvoláva zhoršenie klinického stavu hodnoteného pomocou tolerance záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) zameraná na hodnotenie pacientov so zlyhaním srdca triedy III-IV podľa NYHA, ktorí boli liečení digoxínom, diuretikami a inhibítormi ACE, preukázala, že amlodipín nespôsobuje zvýšenie rizika mortality alebo kombinovaného rizika mortality a morbidity u pacientov so zlyhaním srdca.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu (PRAISE 2), dizajnovanej na vyhodnotenie pacientov so srdcovým zlyhaním triedy III a IV podľa NYHA bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov naznačujúcich alebo dokazujúcich ischemickú chorobu srdca, užívajúcich ACE inhibítory, srdcové glykozidy a diuretiká sa ukázalo, že amlodipín nevedol k zvýšeniu celkovej kardiovaskulárnej mortality. U tej istej populácie bola liečba amlodipínom spojená so zvýšeným výskytom edému pľúc.

Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito-zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané a antihypertenznú a hypolipidemickú 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 kalciového

kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiažidovým diuretikom, chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii. Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (Coronary Heart Disease, CHD) vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo mozgovej 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 = 0,91 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový bod bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom koncovom bode nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65. Spomedzi sekundárnych koncových bodov bol výskyt srdcového zlyhania (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového bodu) významne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % versus 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 významný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20.

Pediatrická populácia (vo veku 6 rokov a starší)

V štúdiu zahŕňajúcej 268 detí vo veku 6-17 rokov s predominantnou sekundárnou hypertenziou sa porovnávala dávka 2,5 mg a 5 mg amlodipínu s placebom a bolo preukázané, že obe dávky výrazne znížili systolický krvný tlak v porovnaní s placebom. Rozdiel medzi obidvoma dávkami nebol štatisticky významný.

Dlhodobý účinok amlodipínu na rast, pubertu a celkový vývoj sa nesledoval. Dlhodobá účinnosť amlodipínu na liečbu v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti sa tiež nestanovil.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ramomarkom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej 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 sa odhaduje, že rozsah absorpcie je minimálne 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou stravy 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 saturovatel'nou 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 klírnsu kreatinínu. Toto má za následok zvýšené plazmatické koncentrácie ramiprilátu, ktoré klesajú pomalšie ako u jedincov s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene bol metabolizmus ramiprilu na ramiprilát oneskorený kvôli zníženej aktivite pečeneých esteráz a plazmatické hladiny ramiprilu.

Laktácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky ramiprilu bola hladina ramiprilu a jeho metabolitov v materskom mlieku nemeratel'ná. Účinok opakovaných dávok však nie je známy.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických pacientoch s hypertenziou vo veku od 2 – 16 rokov s hmotnosťou ≥ 10 kg. Po dávkach 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a extenzívne metabolizoval na ramiprilát. Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilátu sa objavili v priebehu 2 – 3 hodín.

Klírens ramiprilátu je vysoko korelovaný s telesnou hmotnosťou ($p < 0,01$), rovnako ako s dávkou ($p < 0,001$). Klírens a distribučný objem sa zvyšuje s rastúcim vekom detí v každej dávkovej skupine. Dávka 0,05 mg/kg u detí dosiahla hladiny porovnateľné s tými u dospelých liečených 5 mg ramiprilu. Dávka 0,2 mg/kg u detí vyústila do hladín vyšších ako maximálna odporúčaná dávka 10 mg denne u dospelých.

Amlodipín

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

Po perorálnom podaní 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. *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 v značnej miere metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity s 10% pôvodnej látky a 60% metabolitov sa vylúči močom.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je u starších aj

mladších jedincov podobný. Klírens amlodipínu sa znižuje spolu so zvýšením „plochy pod krivkou koncentrácie“ (AUC) a predĺžením eliminačného polčasu u starších pacientov. Podľa očakávaní došlo v študovanej vekovej skupine pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca k zvýšeniu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia bola vykonaná u 74 detí s hypertenziou vo veku od 12 mesiacov do 17 rokov (kde 34 pacientov bolo vo veku 6 – 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 – 17 rokov), ktorí užívali amlodipín v dávkach 1,25 mg a 20 mg raz alebo dvakrát denne. Typický klírens po perorálnom podaní (Cl/F) bol u detí vo veku 6 až 12 rokov 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat a u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov bol 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súvisiace s ramiprilom

Perorálne podávanie 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 elektrolytov v plazme a zmeny krvného obrazu.

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

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

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

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

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

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

Súvisiace s amlodipínom

Reprodukčná toxicita

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

Zhoršenie fertility

Pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí stanovenej na 10 mg na základe mg/m²) sa neprejavil žiadny účinok na fertilitu u potkanov užívajúcich amlodipín.

V inej štúdii na potkanoch, v ktorej samice potkanov užívali amlodipíniumbesilat počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí stanovenou na mg/kg, sa zistilo zníženie hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu v plazme, ako aj zníženie hustoty spermy a počtu zreých spermatidov a Sertolihových buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myší užívajúcich amlodipín v strave počas dvoch rokov, v koncentráciách vypočítaných

na dosiahnutie denných dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázala žiadna karcinogenita. Najvyššia dávka (pre myši podobná a pre potkany dvojnásobne* vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí stanovená na 10 mg na základe mg/m²) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke u myši, nie však u potkanov.

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

*Stanovené na hmotnosť pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

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

Obal kapsuly

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Aluminium/PVC/Aluminium blistre.
Veľkosť balenia: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0204/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. júna 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023