

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/5 mg  
Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/5 mg  
Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/10 mg  
Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/10 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/5 mg*

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu (ako 6,934 mg amlodipínium-bezylátu).

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/5 mg*

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu (ako 6,934 mg amlodipínium-bezylátu).

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/10 mg*

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 10 mg amlodipínu (ako 13,868 mg amlodipínium-bezylátu).

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/10 mg*

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 10 mg amlodipínu (ako 13,868 mg amlodipínium-bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/5 mg*

Kapsuly veľkosti 3, s približnou dĺžkou 15,9 mm, tvrdé želatínové kapsuly so svetlomodrým telom a svetlomodrým viečkom naplnené bielym alebo takmer bielym práškom alebo miernymi zhlukmi prášku.

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/5 mg*

Kapsuly veľkosti 1, s približnou dĺžkou 19,4 mm, tvrdé želatínové kapsuly s bielym telom a bielym viečkom naplnené bielym alebo takmer bielym práškom alebo miernymi zhlukmi prášku.

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/10 mg*

Kapsuly veľkosti 1, s približnou dĺžkou 19,4 mm, tvrdé želatínové kapsuly s bielym telom a modrým viečkom naplnené bielym alebo takmer bielym práškom alebo miernymi zhlukmi prášku.

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/10 mg*

Kapsuly veľkosti 1, s približnou dĺžkou 19,4 mm, tvrdé želatínové kapsuly s modrým telom a modrým viečkom naplnené bielym alebo takmer bielym práškom alebo miernymi zhlukmi prášku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikácie

Ramipril/Amlodipín Sandoz je indikovaný na liečbu hypertenzie ako substitučná terapia u dospelých pacientov, ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liekmi podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako v kombinácii, ale v samostatných tabletoch.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula predpísanej sily.

Fixná kombinácia nie je vhodná na úvodnú liečbu.

Ak je potrebná úprava dávky, má sa vykonať len s jednotlivými zložkami a po nastavení vhodných dávok je možné prejsť na novú fixnú kombináciu Ramipril/Amlodipín Sandoz.

### Osobitné populácie

#### Pacienti liečení diuretikami

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

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu. Dávkovanie s 2,5 mg ramiprilu sa nedá s týmto liekom dosiahnuť.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Aby sa zistila optimálna úvodná a udržiavacia dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek, dávka sa má pacientovi individuálne upraviť oddelenou titráciou dávok zložiek ramiprilu a amlodipínu (podrobné informácie pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku jednozložkových liekov).

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

- ak je klírens kreatinínu  $\geq 60$  ml/min, Ramipril/Amlodipín Sandoz sa odporúča len pacientom, ktorí prešli na úvodnú dávku 5 mg ramiprilu; maximálna denná dávka je 10 mg.
- ak je klírens kreatinínu medzi 10 ml/min a 60 ml/min a u hemodialyzovaných pacientov s hypertenziou, Ramipril/Amlodipín Sandoz sa odporúča len pacientom, ktorí prešli počas titrácie na optimálnu udržiavaciu dávku 5 mg ramiprilu. Maximálna denná dávka ramiprilu je 5 mg. U hemodialyzovaných pacientov sa má liek podať niekoľko hodín po hemodialýze.

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

Amlodipín nie je dialyzovateľný. Amlodipín sa má podávať so zvláštnou opatrnosťou pacientom podstupujúcim dialýzu (pozri časť 4.4).

Počas liečby Ramiprilom/Amlodipínom Sandoz sa má sledovať funkcia obličiek a hladina draslíka v sére. V prípade zhoršenia funkcie obličiek sa má podávanie Ramiprilu/Amlodipínu Sandoz ukončiť a jeho zložky sa majú podávať vo vhodne upravených dávkach.

### Starší ľudia

Úvodná dávka *ramiprilu* má byť nižšia a následná titrácia dávky má byť pozvoľnejšia z dôvodu vyššej pravdepodobnosti nežiaducich účinkov. Zvyčajná dávka *amlodipínu* sa môže podať starším osobám, avšak pri zvýšení dávky sa odporúča opatrnosť (pozri časť 5.2).

Podávanie Ramiprilu/Amlodipínu Sandoz sa neodporúča veľmi starým a slabým pacientom.

### Pediatrická populácia

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

V súčasnosti dostupné údaje pre *ramipril* a *amlodipín* sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť osobitné odporúčania na dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Ramipril/Amlodipín Sandoz sa má užívať perorálne jedenkrát denne, každý deň v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla. Nesmie sa užívať s grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

Kapsuly sa nesmú žuvať ani drviť a majú sa prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. čistej vody).

### **4.3 Kontraindikácie**

#### V súvislosti s Ramiprilom/Amlodipínom Sandoz:

- precitlivenosť na liečivo alebo na iné inhibítory ACE (enzýmu konvertujúceho angiotenzín) alebo dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### V súvislosti s ramiprilom:

- angioedém v anamnéze (dedičný, idiopatický alebo angioedém súvisiaci s predchádzajúcim užívaním ACE inhibítorov alebo antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA));
- súbežné použitie s liečbou sakubitriolom/valsartanom. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriolu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5);
- mimotelové liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5);
- významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie v jednej funkčnej obličke
- 2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6);
- u pacientov s hypotenznými alebo hemodynamicky nestabilnými stavmi.

Súbežné používanie Ramiprilu/Amlodipínu Sandoz s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

#### V súvislosti s amlodipínom:

- závažná hypotenzia;
- šok (vrátane kardiogénneho šoku);
- obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. aortálna stenóza vysokého stupňa);
- hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

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

#### **V súvislosti s ramiprilom**

##### Osobitné populácie

##### *Gravidita*

Počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi, ako je ramipril, alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA). Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi /AIIRA nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, pre ktorú bol preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba ACE inhibítormi /AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

##### *Pacienti s vysokým rizikom hypotenzie*

- U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia funkcie obličiek v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa ACE inhibítor alebo súbežne podané diuretikum podáva prvýkrát, alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón možno očakávať a lekársky dohľad, vrátane sledovania krvného tlaku, je potrebný napríklad u týchto pacientov:

- pacienti so závažnou hypertenziou
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním srdca
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne)
- pacienti s unilaterálnou renálnou arteriálnou stenózou, pričom druhá oblička je funkčná
- pacienti, ktorí majú alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín a solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká)
- pacienti s cirhózou pečene a/alebo s ascitom
- pacienti podrobujúci sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu

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

- tranzitórne alebo perzistentné srdcové zlyhávanie 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 je ramipril, ukončila v prípadoch, keď je to možné, jeden deň pred operáciou.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Maximálna denná dávka ramiprilu u pacientov s poruchou funkcie pečene je 2,5 mg. Dávkovanie s 2,5 mg ramiprilu sa nedá s týmto liekom dosiahnuť.

#### *Monitorovanie funkcie obličiek*

Pred liečbou a počas nej sa má vyhodnotiť funkcia obličiek a upraviť dávka, najmä v prvých týždňoch liečby. Zvlášť starostlivé sledovanie je potrebné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Existuje riziko poruchy funkcie obličiek, najmä u pacientov s kongestívnym zlyhávaním 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 sakubitriľom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriľom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky Ramiprilu/Amlodipínu Sandoz. Liečba Ramipriľom/Amlodipínom Sandoz sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi neprilyzínu (NEP) (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (*mammalian target of rapamycin*, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby inhibítormi NEP (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

V prípade výskytu angioedému sa musí liečba ramipriľom ukončiť.

Bezodkladne sa musí začať núdzová liečba. Pacient musí zostať na pozorovaní najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

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

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

#### *Sledovanie elektrolytov: hyponatriémia*

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

#### *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, pacientov so sprievodným kolagénovým ochorením (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermia) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### *Etnické rozdiely*

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

#### *Kašeľ*

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

#### *Pacienti liečení diuretikami*

Pozri časť 4.2.

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

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho

zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

## **V súvislosti s amlodipínom**

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

### Osobitné populácie

#### *Pacienti so zlyhávaním srdca*

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine dostávajúcej placebo (pozri časť 5.1). Blokátory vápnikového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko výskytu 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. Preto sa má podávanie amlodipínu začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby, ako aj pri zvyšovaní dávky, sa má postupovať s opatrnosťou. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa má pri zvýšení dávky postupovať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### **V súvislosti s ramiprilom**

#### Kontraindikované kombinácie

Mimotelová liečba, ktorá vedie ku kontaktu krvi so záporne nabitými povrchmi, ako je dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza s dextrán-sulfátom kvôli zvýšenému riziku závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak sa vyžaduje takáto liečba, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

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

#### Opatrenia pri používaní

*Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) vplyvom inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s užívaním jedného liečiva pôsobiaceho na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

*Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík a iné liečivá zvyšujúce plazmatickú hladinu draslíka*

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených ramiprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní ramiprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid.

Zvýšený výskyt hyperkaliémie sa pozoroval u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a trimetoprim alebo trimetoprim vo fixnej kombinácii so sulfametoxazolom (kotrimoxazol).

Preto sa užívanie ramiprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín a takrolimus: Pri súbežnom použití ACE inhibítorov s cyklosporínom a takrolimom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie draslíka v sére.

Heparín: Pri súbežnom použití ACE inhibítorov s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie draslíka v sére.

*Anihypertenzné liečivá (napr. diuretiká) a iné látky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín)*

Predpokladá sa zvýšenie rizika hypotenzie (pozri časť 4.2 pre diuretiká).

*Vazopresorické sympatomimetiká a iné liečivá (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, adrenalín), ktoré môžu znížiť antihypertenzný účinok ramiprilu*

Odporúča sa monitorovanie krvného tlaku.

*Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a iné liečivá, ktoré môžu zmeniť počet krvných buniek*

Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

*Soli lítia*

Vylučovanie lítia môže byť znížené inhibítormi ACE a preto môže byť zvýšená toxicita lítia. Musia sa monitorovať hladiny lítia.

*Antidiabetiká vrátane inzulínu*

Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa monitorovať hladinu glukózy v krvi.

*Nesteroidné protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová*

Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Okrem toho, súbežná liečba inhibítormi ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a ku zvýšeniu kaliémie.

*Lieky, ktoré zvyšujú riziko angioedému*

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

## **V súvislosti s amlodipínom**

### Účinok iných liekov na amlodipín

#### *Inhibitory CYP3A4*

Súbežné podávanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto farmakokinetických (FK) zmien môže byť výraznejší u starších pacientov. Môže sa preto vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. Existuje zvýšené riziko hypotenzie u pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom. Pri súbežnom podávaní amlodipínu s klaritromycínom sa odporúča starostlivé sledovanie.

#### *Induktory CYP3A4*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa plazmatická koncentrácia amlodipínu môže meniť. Preto je potrebné monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávky počas a po súbežnej liečbe, najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, *Hypericum perforatum*).

#### *Grapefruit alebo grapefruitová šťava*

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže byť zvýšená biologická dostupnosť, čo môže viesť k zvýšeným účinkom na zníženie krvného tlaku.

#### *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča vyhnúť sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je amlodipín, u pacientov citlivých na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie.

#### Účinok amlodipínu na iné lieky

##### *Lieky s antihypertenznými vlastnosťami*

Účinok amlodipínu na zníženie krvného tlaku prispieva k účinku iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami na zníženie krvného tlaku.

##### *Takrolimus*

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšenej hladiny takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientovi liečenému takrolimom si vyžaduje monitorovanie hladiny takrolimu v krvi a podľa potreby úpravu dávky takrolimu.

##### *Cyklosporín*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie liekových interakcií s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo iných populácií s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, kde sa pozorovali rôzne zvýšenia minimálnej koncentrácie cyklosporínu (v priemere 0 % - 40 %). Je potrebné zvážiť monitorovanie hladiny cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky užívajúcich amlodipín a podľa potreby znížiť dávku cyklosporínu.

##### *Simvastatín*

Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu malo za následok 77 % zvýšenie expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín sa má obmedziť dávka simvastatínu na 20 mg denne.

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

V klinických štúdiách liekových interakcií amlodipín nemal vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

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

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



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

### **Gravidita**

#### V súvislosti s ramiprilom

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

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

Je známe, že expozícia inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra indukuje fetotoxicitu u ľudí (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémiu) (pozri tiež časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“). Ak dôjde k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa majú starostlivo sledovať z hľadiska hypotenzie, oligúrie a hyperkaliémie (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### V súvislosti s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

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

Použitie počas gravidity sa odporúča, len ak nie je k dispozícii bezpečnejšia alternatíva a ak samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

### **Dojčenie**

#### V súvislosti s ramiprilom

Keďže nie sú k dispozícii dostatočné informácie o použití ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2), používanie ramiprilu sa neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby s lepšie preukázanými bezpečnostnými profilmi počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

#### V súvislosti s amlodipínom

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

### **Fertilita**

#### V súvislosti s amlodipínom

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

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

Ramipril/Amlodipín Sandoz má malý alebo len mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Niektoré nežiaduce účinky (napr. závraty, bolesť hlavy, únava alebo nevoľnosť) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti zvlášť dôležité (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov).

Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo pri prechode z iných liekov.

Po užití prvej dávky alebo po prvom užití zvýšenej dávky sa odporúča niekoľko hodín neviest' vozidlo ani neobsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

###### Ramipril

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

###### Amlodipín

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

Nežiaduce účinky pozorované v priebehu užívania liečiv samostatne sa uvádzajú podľa nasledujúcich frekvencií:

Veľmi časté  $\geq 1/10$

Časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Menej časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$

Zriedkavé  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$

Veľmi zriedkavé  $< 1/10\ 000$

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Ramipril	Amlodipín
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Eozinofília	
	Zriedkavé	Zníženie počtu bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), zníženie počtu červených krviniek, zníženie hemoglobínu, zníženie počtu krvných doštičiek	
	Veľmi zriedkavé		Leukopénia, trombocytopenia

	Neznáme	Zlyhanie kostnej drene, pancytopénia, hemolytická anémia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Veľmi zriedkavé		Alergické reakcie
	Neznáme	Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšenie antinukleárných protilátok	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Neznáme	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Časté	Zvýšenie hladiny draslíka v krvi	
	Menej časté	Anorexia, znížená chuť do jedla	
	Veľmi zriedkavé		Hyperglykémia
	Neznáme	Zníženie hladiny sodíka v krvi	
<b>Psychické poruchy</b>	Menej časté	Depresívna nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	Zmeny nálady (vrátane úzkosti), nespavosť, depresia
	Zriedkavé	Stav zmätenosti	Zmätenosť
	Neznáme	Poruchy pozornosti	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté	Bolesť hlavy, závraty	Bolesť hlavy, závraty, somnolencia (najmä na začiatku liečby)
	Menej časté	Vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	Zriedkavé	Tremor, porucha rovnováhy	
	Veľmi zriedkavé		Hypertónia, periférna neuropatia
	Neznáme	Mozgová ischemia vrátane ischemickej cievnej mozgovej príhody a prechodného ischemického záchvatu, poruchy psychomotorických schopností, pocit pálenia, parosmia	Extrapiramídová porucha
<b>Poruchy oka</b>	Časté		Porucha zraku (vrátane diplopie)
	Menej časté	Porucha zraku vrátane rozmazaného videnia	
	Zriedkavé	Zápal spojoviek	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Menej časté		Tinitus

	Zriedkavé	Porucha sluchu, tinitus	
<b>Porucha srdca a srdcovej činnosti</b>	Časté		Palpitácie
	Menej časté	Ischémia myokardu vrátane angíny pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a fibrilácie predsiení)
	Veľmi zriedkavé		Infarkt myokardu
<b>Poruchy ciev</b>	Časté	Hypotenzia, pokles ortostatického krvného tlaku, synkopa	Návaly tepla
	Menej časté	Návaly tepla	Hypotenzia
	Zriedkavé	Vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída	
	Veľmi zriedkavé		Vaskulitída
	Neznáme	Raynaudov fenomén	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Časté	Neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	Dyspnoe
	Menej časté	Bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy, upchatie nosa	Rinitída, kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Časté	Gastrointestinálny zápal, poruchy trávenia, abdominálny diskomfort, dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	nevoľnosť, bolesť brucha, dyspepsia, zmenený počet stolíc (vrátane hnačky a zápchy)
	Menej časté	Pankreatitída (pri ACE inhibítoroch boli veľmi výnimočne hlásené prípady s následkom smrti), zvýšené pankreatické enzýmy, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	Vracanie, sucho v ústach
	Zriedkavé	Zápal jazyka	
	Veľmi zriedkavé		Pankreatitída, gastritída, hyperplázia ďasien
	Neznáme	Aftózna stomatitída	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Menej časté	Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	
	Zriedkavé	Cholestatická žltacka, hepatocelulárne poškodenie	

	Veľmi zriedkavé		Žltáčka*, hepatitída*, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov*
	Neznáme	Akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (fatálne následky veľmi výnimočné)	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Časté	Vyrážka najmä makulopapulárna	
	Menej časté	Angioedém; veľmi výnimočne môže mať obštrukcia dýchacích ciest kvôli angioedému fatálny následok; pruritus, hyperhidróza	Alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza, svrbenie, vyrážka, exantém, urtikária
	Zriedkavé	Exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza	
	Veľmi zriedkavé	Fotosenzitívna reakcia	Angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov- Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov- Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia	Toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Časté	Svalové spazmy, myalgia	Opuch členkov, svalové kŕče
	Menej časté	Artralgia	Artralgia, myalgia, bolesť chrbta
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Menej časté	Porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, častejšie močenie, zhoršenie už prítomnej proteinúrie, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi	Porucha močenia, noktúria, zvýšená frekvencia močenia
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Menej časté	Prechodná erektilná impotencia, znížené libido	Impotencia, gynekomastia
	Neznáme	Gynekomastia	

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Veľmi zriedkavé		Opuch
	Časté	Bolesť na hrudníku, únava	Únava, asténia
	Menej časté	Pyrexia	Bolesť na hrudi, bolesť, malátnosť
	Zriedkavé	Asténia	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Menej časté		Zvýšenie alebo zníženie telesnej hmotnosti

\* Vo väčšine prípadov s cholestázou

#### V súvislosti s ramiprilom

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť ramiprilu sa sledovala u 325 detí a dospievajúcich vo veku 2-16 rokov v 2 klinických skúšaní. Kým povaha a závažnosť nežiaducich udalostí sú podobné tým u dospelých, frekvencia nasledujúcich udalostí je vyššia u detí:

Tachykardia, nazálna kongescia a rinitída, „časté“ (t. j.  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u pediatrickej populácie a „menej časté“ (t. j.  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u populácie dospelých.

Konjunktivitída, „časté“ (t. j.  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u pediatrickej populácie a „zriedkavé“ ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) u populácie dospelých.

Tremor a urtikária, „menej časté“ (t. j.  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u pediatrickej populácie a „zriedkavé“ ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) u populácie dospelých.

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

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

#### V súvislosti s ramiprilom:

##### *Príznaky*

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

##### *Liečba*

Pacient má byť dôkladne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxifikáciu (gastroická laváž, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa-1 adrenergických agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa z celkového obehu ťažko odstraňuje hemodialýzou.

#### V súvislosti s amlodipínom:

U ľudí sú obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom.

### *Príznaky*

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

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže 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, ktorá je následkom predávkovania amlodipínom, vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu zahŕňajúcu časté monitorovanie funkcie srdca a pľúc, vyvýšenie rúk a nôh a monitorovanie objemu cirkulujúcich tekutín a výdaja moču. Vazokonstrikčná látka môže byť užitočná pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť užitočné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo, že podanie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude prospešná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, Inhibítory ACE a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09BB07

#### Mechanizmus účinku ramiprilu:

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

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

#### *Farmakodynamické účinky*

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

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

Maximálny antihypertenzný účinok kontinuálnej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejaví po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok pretrváva pri dlhodobej liečbe trvajúcej 2 roky.

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

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

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

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

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

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

#### Pediatrická populácia

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

Tento účinok nebol pozorovaný v 4-týždňovom randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní so zvyšujúcou sa dávkou a s následným vysadením liečiva u 218 pediatrických pacientov vo veku 6-16 rokov (75 % s primárnou hypertenziou), kde sa pri diastolickom aj systolickom krvnom tlaku preukázala mierna „rebound“ reakcia, ale nie štatisticky významný návrat k východiskovej hodnote pri všetkých troch úrovniach testovaných dávok [nízka dávka (0,625 mg – 2,5 mg), stredná dávka (2,5 mg – 10 mg) alebo vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] ramiprilu na základe telesnej hmotnosti. Skúmaná pediatrická populácia nevykazovala lineárnu odpoveď na dávku ramiprilu.

#### Mechanizmus účinku amlodipínu:

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

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je spôsobený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev.

U pacientov s hypertenziou dochádza pri podaní jednej dennej dávky ku klinicky významnému zníženiu krvného tlaku v ležiacej polohe aj v stoji, ktoré pretrváva 24 hodín. Vzhľadom na pomalý nástup účinku, akútna hypotenzia nie je výsledkom podania amlodipínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nežiaducimi účinkami na metabolizmus, ani so zmenami hladín plazmatických lipidov a je vhodný pre použitie u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.



### *Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca*

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

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

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

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

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

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

Primárny cieľový ukazovateľ bol kombinácia fatálne končiacej KCHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90-1,07] p = 0,65. Zo sekundárnych cieľových ukazovateľov bol výskyt zlyhania srdca (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) výrazne vyšší v skupine pacientov užívajúcich amlodipín v porovnaní so skupinou liečenou chlortalidónom (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52] p < 0,001). Avšak v mortalite z akejkoľvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom žiadny signifikantný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20.

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

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

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, dospievanie a celkový vývin sa neskúmali. Dlhodobá účinnosť liečby amlodipínom v detstve na redukciiu kardiovaskulárnej morbidoty a mortality v dospelosti sa tiež nestanovila.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ramiprilom/Amlodipínom Sandoz 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 vylúčeného močom je rozsah absorpcie minimálne 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %. Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahujú 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. Vzhľadom na svoju silnú saturovateľnú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu, má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych plazmatických koncentráciách.

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

### *Laktácia*

Po podaní jednorazovej 10 mg perorálnej dávky ramiprilu nebolo možné množstvo ramiprilu a jeho metabolitu v materskom mlieku detegovať. Účinok opakovaných dávok však nie je známy.

### Iné osobitné populácie

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

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu je priamo úmerný klírnsu kreatinínu. Toto má za následok zvýšené plazmatické koncentrácie ramiprilátu, ktoré klesajú pomalšie ako u 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 pečenných esteráz a plazmatické hladiny ramiprilu u týchto pacientov boli zvýšené. Maximálne koncentrácie ramiprilátu u týchto pacientov však nie sú odlišné od koncentrácií u osôb s normálnou funkciou pečene.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 2 – 16 rokov, s telesnou hmotnosťou  $\geq 10$  kg. Po dávkach 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a vo vysokej miere metabolizoval na ramiprilát. Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilu sa dosiahli do 2 – 3 hodín. Klírens ramiprilátu vo vysokej miere koloval s logaritmom telesnej hmotnosti ( $p < 0,01$ ) ako aj s dávkou ( $p < 0,001$ ). Klírens a distribučný objem sa zvyšovali so stúpajúcim vekom detí pri každej dávkovacej skupine. Pri dávke 0,05 mg/kg sa u detí dosiahli hladiny expozície porovnateľné s hladinami u dospelých liečených ramiprilom v dávke 5 mg. Dávka 0,2 mg/kg viedla u detí k vyšším hladinám expozície v porovnaní s maximálnou odporúčanou dávkou 10 mg denne u dospelých.

### Amlodipín:

#### *Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny*

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

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

#### *Biotransformácia/eliminácia*

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

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

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

#### *Použitie u starších ľudí*

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je u starších aj mladších osôb podobný. Klírens amlodipínu u starších pacientov má tendenciu znižovať sa, čo vedie k zvýšeniu AUC a predĺženiu eliminačného polčasu. Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

#### Pediatrická populácia

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### V súvislosti s ramiprilom:

Perorálne podanie ramiprilu nepreukázalo akútnu toxicitu u hlodavcov a psov.

Štúdie s chronickým perorálnym podávaním sa uskutočnili na potkanoch, psoch a opiciach.

U týchto troch živočíšnych druhov sa zistili zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov a zmeny krvného obrazu.

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

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

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

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

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

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

#### V súvislosti s amlodipínom:

### *Reprodukčná toxicita*

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

### *Zhoršenie fertility*

Pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg stanovenej na mg/m<sup>2</sup>) sa neprejavil žiadny účinok na fertilitu u potkanov užívajúcich amlodipín (samce po dobu 64 dní a samice 14 dní pred párením). V inej štúdii na potkanoch, v ktorej samce potkanov užívali amlodipínium-bezylát počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí stanovenou na mg/kg, sa zistilo zníženie hladiny folikulostimulačného hormónu a testosterónu v plazme, ako aj zníženie hustoty spermii a počtu zreých spermatíd a Sertolihho 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 dvojnásobne\* vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg stanovena na mg/m<sup>2</sup>) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke u myši, nie však u potkanov.

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

\*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza

hypromelóza

krospovidón, typ B

glycerol-dibehenát

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/5 mg*

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/10 mg*

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/10 mg*

Telo kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E 171)

indigokarmín (E 132)

*Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/5 mg*

Telo kapsuly:

želatína

oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

20, 28, 30, 50, 60, 90 alebo 100 tvrdých kapsúl v AL//OPA/AL/PVC blistrových baleniach v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/5 mg: 58/0272/24-S  
Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/5 mg: 58/0274/24-S  
Ramipril/Amlodipín Sandoz 5 mg/10 mg: 58/0273/24-S  
Ramipril/Amlodipín Sandoz 10 mg/10 mg: 58/0275/24-S

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

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024