

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Camimbo 5 mg/1,5 mg
Camimbo 10 mg/1,5 mg
tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Camimbo 5 mg/1,5 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Každá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 1,5 mg indapamidu.

Camimbo 10 mg/1,5 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Každá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 1,5 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Camimbo 5 mg/1,5 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

80,1 mg laktózy (ako 84,3 mg monohydrátu laktózy) v každej kapsule.

Camimbo 10 mg/1,5 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

80,1 mg laktózy (ako 84,3 mg monohydrátu laktózy) v každej kapsule.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním (kapsula).

Camimbo 5 mg/1,5 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním:

Neoznačená samouzatváracia tvrdá želatínová kapsula veľkosti 0, s bledožltým telom a červeným viečkom, naplnená dvoma tabletami. Dĺžka kapsuly je približne 21,7 mm. Jedna tableta, ktorá obsahuje ramipril, je bledožltá okrúhla bikonvexná tableta bez označenia na oboch stranách; na povrchu tejto tablety môžu byť biele a žltohnedé škvrny. Druhá tableta, ktorá obsahuje indapamid, je biela alebo žltkasto biela okrúhla bikonvexná tableta so štylizovaným označením I na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Camimbo 10 mg/1,5 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním:

Neoznačená samouzatváracia tvrdá želatínová kapsula veľkosti 0, s bledožltým telom a červenohnedým viečkom, naplnená dvoma tabletami. Dĺžka kapsuly je približne 21,7 mm. Jedna tableta, ktorá obsahuje ramipril, je bledožltá okrúhla bikonvexná tableta bez označenia na oboch stranách; na povrchu tejto tablety môžu byť biele a žltohnedé škvrny. Druhá tableta, ktorá obsahuje indapamid, je biela alebo žltkasto biela okrúhla bikonvexná tableta so štylizovaným označením I na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Camimbo je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie ako substitučná terapia u dospelých pacientov, ktorí sú dostatočne kontrolovaní ramiprilom a indapamidom podávanými súbežne v rovnakých dávkach, aké sú vo fixnej kombinácii, ale v samostatných liekoch.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula danej sily, užívaná každý deň v rovnakom čase, prednostne ráno. Denná dávka nemá prekročiť jednu kapsulu.

Camimbo nie je určený na začiatočnú liečbu.

Pred zmenou liečby na Camimbo majú byť pacienti kontrolovaní súbežne užívanými stabilnými dávkami jednotlivých zložiek. Dávka Camimbo sa má stanoviť na základe dávok jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Ak je potrebná zmena dávkovania, titrácia sa má uskutočniť pomocou jednotlivých zložiek.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U starších ľudí je zmena liečby na Camimbo možná po stanovení dávky titráciou jednotlivých zložiek a s ohľadom na funkciu obličiek (pozri nižšie).

Titrácia ramiprilu má byť pozvoľnejšia kvôli väčšej pravdepodobnosti výskytu nežiaducich účinkov a to najmä u veľmi starých a fyzicky slabých pacientov. U starších ľudí sa musí plazmatický kreatinín upraviť podľa veku, telesnej hmotnosti a pohlavia. Starší pacienti sa môžu liečiť Camimbom iba pri normálnej alebo len minimálne porušenej funkcii obličiek (kvôli indapamidovej zložke, podrobnosti pozri nižšie).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má denná dávka stanoviť na základe klírensu kreatinínu (pozri časť 5.2). Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná kvôli indapamidovej zložke. Ak je klírens kreatinínu medzi 30 – 60 ml/min, po vhodnej titracii jednotlivých zložiek možno použiť iba Camimbo 5 mg/1,5 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním (pretože maximálna denná dávka ramiprilu v tejto skupine pacientov je 5 mg). Camimbo 10 mg/1,5 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním sa u týchto pacientov nesmú používať.

Ak je klírens kreatinínu ≥ 60 ml/min, úprava dávky nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene

Camimbo je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kvôli indapamidovej zložke a nie je vhodné ani na liečbu pacientov s miernou/stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, pretože v tomto prípade je maximálna odporúčaná denná dávka ramiprilu 2,5 mg.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Camimbo u detí a dospievajúcich neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Camimbo sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Má sa zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Pre uľahčenie prehĺtania sa odporúča, aby pacient pri prehĺtaní kapsuly naklonil hlavu mierne dopredu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na akékoľvek iné inhibítory ACE (*angiotensin converting enzyme* – enzým konvertujúci angiotenzín) alebo na iné sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V súvislosti s ramiprilom

- angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo angioedém pri predošlom užití inhibítorov ACE alebo antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIA)),
- súbežné užívanie so sakubitrilom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5),
- extrakorporálne liečby umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie v jedinej funkčnej obličke,
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- ramipril sa nesmie používať u pacientov s hypotenziou alebo v hemodynamicky nestabilnom stave,
- súbežné užívanie ramiprilu 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).

V súvislosti s indapamidom

- ťažká porucha funkcie obličiek,
- hepatálna encefalopatia alebo ťažká porucha funkcie pečene,
- hypokaliémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia a opatrenia pri používaní týkajúce sa jednotlivých zložiek platia aj pre Camimbo.

Spoločné upozornenia pre ramipril a indapamid

Známa interakcia medzi inhibítormi ACE a diuretikami na začiatku liečby (pozri časti 4.5 a 5.1)

Riziko náhleho hypotenzie a/alebo akútneho zlyhania obličiek, ak sa liečba inhibítorom ACE začne pri existujúcej deplácii sodíka (najmä u pacientov so stenózou renálnej artérie) (pozri časti 4.5 a 5.1). Pred zmenou liečby na Camimbo majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami súbežne užívaných jednotlivých zložiek.

Porucha funkcie obličiek

Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) a v prípade významnej bilaterálnej stenózy renálnej artérie alebo stenózy renálnej artérie v jednej funkčnej obličke je liečba Camimbom kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

- *Ramipril v súvislosti s funkciou obličiek*

Pred začatím liečby a počas liečby, najmä v prvých týždňoch, sa má hodnotiť funkcia obličiek a dávka sa má upraviť. Obzvlášť starostlivé sledovanie je potrebné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Riziko poruchy funkcie obličiek existuje najmä u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo po transplantácii obličky.

- *Indapamid v súvislosti s funkciou obličiek*

Tiazidové a im príbuzné diuretiká sú plne účinné iba pri normálnej alebo len minimálne porušenej funkcii obličiek (plazmatický kreatinín pod hladinou rádovo 25 mg/l, t. j. 220 μmol/l u dospelého). U starších ľudí sa musí tento plazmatický kreatinín upraviť podľa veku, telesnej hmotnosti a pohlavia.

Hypovolémia, sekundárne spôsobená stratou vody a sodíka, ktorá je indukovaná diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. Môže to viesť k zvýšeniu hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v plazme. Táto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá

u ľudí s normálnou funkciou obličiek žiadne dôsledky, ale môže zhoršiť už existujúcu renálnu insuficienciu.

Plazmatický draslík

Odporúča sa pravidelné monitorovanie sérového draslíka.

- *Ramipril a plazmatický draslík – Hyperkaliémia*
U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu sa pozorovala hyperkaliémia. K pacientom s rizikom vzniku hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, starší pacienti (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti užívajúci draselné soli, diuretiká šetriace draslík a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme, alebo stavy ako napríklad dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak sa súbežné užívanie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, odporúča sa pravidelné monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.5).
- *Indapamid a plazmatický draslík*
Deplécia draslíka s hypokaliémiou predstavuje hlavné riziko podávania tiazidových a im príbuzných diuretik. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Hlásili sa prípady rabdomyolýzy, najmä v súvislosti s ťažkou hypokaliémiou. Riziku vzniku hypokaliémie (< 3,4 mmol/l) sa musí predchádzať v určitých vysoko rizikových skupinách pacientov, t. j. u starších ľudí, podvyživených a/alebo polymedikovaných pacientov, u cirhotických pacientov s edémom a ascitom, u pacientov s ischemickou chorobou srdca a srdcovým zlyhávaním. V týchto prípadoch zvyšuje hypokaliémia kardiotoxicitu prípravkov získaných z náprstníka a riziko arytmií.
Ohrození sú aj ľudia s dlhým QT intervalom, či už je jeho pôvod kongenitálny alebo iatrogénny. Hypokaliémia, podobne ako aj bradykardia, sú potom predispozičnými faktormi vzniku závažných arytmií, obzvlášť potenciálne fatálnych *torsades de pointes*.
Vo všetkých vyššie uvedených situáciách je potrebné častejšie monitorovanie plazmatického draslíka. Prvé vyšetrenie plazmatického draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby.
Detekcia hypokaliémie si vyžaduje jej korekciu. Hypokaliémia zistená spoločne s nízkou koncentráciou horčíka v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ sa neupraví hladina sérového horčíka.

Plazmatický sodík

Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny sérového sodíka. U starších ľudí a iných pacientov s rizikom hyponatrémie má byť ešte častejšie.

- *Ramipril a plazmatický sodík – Hyponatriémia*
U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*, SIADH) a následná hyponatriémia. U starších ľudí a iných pacientov s rizikom hyponatrémie sa odporúča pravidelné monitorovanie hladiny sérového sodíka.
- *Indapamid a plazmatický sodík*
Natriémia sa musí stanoviť pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch. Pokles plazmatického sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, preto je nevyhnutné pravidelné monitorovanie, ktoré má byť ešte častejšie u starších ľudí a pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi závažnými následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môžu byť zodpovedné za dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súbežná strata chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku sú mierne.

Nasledujúce upozornenia a opatrenia pri používaní týkajúce sa jednotlivých zložiek platia aj pre Camimbo.

Upozornenia súvisiace s ramiprilom

Gravidita

Liečba inhibítormi ACE, ako napríklad ramiprilom, alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nesmie začínať počas gravidity. Ak sa pokračovanie liečby inhibítormi ACE/AIIRA nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak sa zistí gravidita, liečba inhibítormi ACE/AIIRA sa musí okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie

- *Pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón*
U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnej funkcie v dôsledku inhibície ACE, najmä ak sa inhibítor ACE alebo diuretikum ako sprievodná liečba podávajú prvýkrát alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka. Predpokladať významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón a počítať s lekársym dohľadom vrátane sledovania krvného tlaku je potrebné napríklad u:
 - pacientov s ťažkou hypertenziou,
 - pacientov s dekompenzovaným kongestívnym zlyhávaním srdca,
 - pacientov s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne),
 - pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie, pričom druhá oblička je funkčná,
 - pacientov, ktorí majú, alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín alebo solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká),
 - pacientov s cirhózou pečene a/alebo s ascitom,
 - pacientov podrobujúcich sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.Vo všeobecnosti sa odporúča pred začatím liečby upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa však úprava musí dôkladne zvážiť s ohľadom na riziko objemového preťaženia).
- *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*
Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).
Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.
- *Prechodné alebo trvalé zlyhávanie srdca po infarkte myokardu*
- *Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie*
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, kde je to možné, jeden deň pred operáciou.

Angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). Toto riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) môže byť vyššie u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu spôsobovať angioedém, ako sú inhibítory mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus); vildagliptín alebo inhibítory neprilyzínu (NEP) (ako racekadotril). Kombinácia ramiprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.5).

V prípade výskytu angioedému sa musí liečba Camimbom ukončiť.

Pacient musí byť okamžite liečený na pohotovosti. Musí zostať na pozorovaní najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane ramiprilu bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). Prejavil sa abdominálnou bolesťou (s nauzeou alebo vracaním alebo bez týchto príznakov).

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa následkom inhibície ACE zvyšuje. Pred desenzibilizáciou je potrebné zvážiť dočasné prerušenie liečby Camimbom.

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 so zhoršenou renálnou funkciou, u tých, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (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

Inhibítory ACE spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej rasy v porovnaní s pacientmi iných rás.

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

Kašeľ

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

Upozornenia súvisiace s indapamidom

Osobitné upozornenia

Porucha funkcie pečene

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä pri nerovnováhe elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže vyústiť do hepatálnej kómy. V takomto prípade sa musí podávanie diuretika okamžite zastaviť.

Fotosenzitivita

Pri použití tiazidových a tiazidom príbuzných diuretik boli zaznamenané prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak je nevyhnutné opätovné podanie diuretika, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnku alebo umelému UVA žiareniu.

Rovnováha vody a elektrolytov

(Pozri aj upozornenia týkajúce sa plazmatických hladín sodíka a draslíka v časti „Spoločné upozornenia pre ramipril a indapamid“ vyššie.)

- Plazmatický horčík:
Je preukázané, že tiazidové a im príbuzné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).
- Plazmatický vápnik:
Tiazidové a im príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie hladín vápnika v plazme. Klinická hyperkalciémia môže súvisieť s predtým nediagnostikovanou hyperparatyreózou.
Pred vyšetrením paratyreoidálnych funkcií je potrebné liečbu prerušiť.

Glykémia

Sledovanie glykémie je dôležité u diabetikov, najmä s prítomnou hypokaliémiou.

Kyselina močová

Pacienti s hyperurikémiou môžu mať zvýšenú tendenciu k záchvatom dny.

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

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie užívania lieku. Ak sa nepodari dostať vnútroočný tlak pod kontrolu, je potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamid alebo penicilín.

Pomocné látky

Camimbo obsahuje laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Známa interakcia medzi ACE inhibítormi a diuretikami na začiatku liečby

Pred zmenou liečby na Camimbo majú byť pacienti stabilizovaní na súbežne užívaných udržiavacích dávkach jednotlivých zložiek.

Ak sa liečba inhibítorom ACE začne pri súčasne prítomnej deplécii sodíka (najmä u pacientov so stenózou renálnej artérie), existuje riziko vzniku náhleho hypotenzie a/alebo akútneho zlyhania obličiek.

Pri hypertenzii, ak predchádzajúca liečba diuretikami mohla navodiť depléciu sodíka, je potrebné:

- buď vysadiť diuretikum 3 dni pred začatím liečby inhibítorom ACE a v prípade potreby znovu začať podávať hypokaliemizujúce diuretikum;
- alebo podávať nízke počiatočné dávky inhibítora ACE a dávky zvyšovať len postupne.

Pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní začnite liečbu veľmi nízkou dávkou inhibítora ACE, ak je to možné, tak po znížení dávky súbežne podávaného hypokaliemizujúceho diuretika.

V každom prípade počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE monitorujte funkciu obličiek (plazmatický kreatinín).

Kontraindikované kombinácie (kvôli ramiprilovej zložke)

Aliskiren

Súbežné užívanie ramiprilu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Sakubitril/valsartan

Súbežné používanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba ramiprilom nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po použití poslednej dávky Camimba.

Vysokoprietokové membrány

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

Spoločné interakcie pre ramipril a indapamid

Lítium

Inhibítory ACE môžu znižovať vylučovanie lítia, takže toxicita lítia môže byť vyššia. Zvýšené hodnoty plazmatického lítia s prejavmi predávkovania sa môžu vyvinúť v dôsledku indapamidu ako aj pri diéte s nízkym príjmom solí (znížené vylučovanie lítia močom). Preto sa kombinácia s litiom neodporúča. Ak je však použitie diuretika potrebné, vyžaduje sa pozorné monitorovanie plazmatickej koncentrácie lítia a úprava dávky lieku.

Nesteroidové antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2 a kyseliny acetylsalicylovej (ASA)

Súbežné podávanie Camimba s NSAID môže zhoršiť funkciu obličiek a antihypertenzný účinok sa môže znížiť.

- V súvislosti s ramiprilom: Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Navyše súbežná liečba inhibítormi ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v krvi.
- V súvislosti s indapamidom: Antihypertenzný účinok indapamidu sa môže znížiť. U dehydratovaných pacientov existuje riziko akútneho renálneho zlyhania (znížená glomerulárna filtrácia). Pacientov treba hydratovať a na začiatku liečby je potrebné monitorovať funkciu obličiek.

Antihypertenzíva a ďalšie látky, ktoré môžu ešte viac znižovať krvný tlak (napr. iné diuretiká, nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín, neuroleptiká)

V kombinácii s Camimbom sa majú používať opatrne. Predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie.

Baklofén

Zvýšený antihypertenzný účinok.

Pacientov treba hydratovať a na začiatku liečby je potrebné monitorovať funkciu obličiek.

Ďalšie interakcie týkajúce sa ramiprilovej zložky

Opatrenia pri používaní

Draselné soli, heparín, diuretiká šetriace draslík a ďalšie liečivá zvyšujúce plazmatickú hladinu draslíka (vrátane antagonistov receptorov angiotenzínu II, trimetoprimu aj vo fixnej kombinácii so sulfametoxazolom, takrolimu, cyklosporínu)

Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje dôsledné monitorovanie hladiny sérového draslíka.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie liečivá (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, adrenalin), ktoré môžu znižovať antihypertenzný účinok ramiprilu
Odporúča sa sledovanie krvného tlaku.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie liečivá, ktoré môžu spôsobiť zmeny v krvnom obraze

Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Antidiabetiká vrátane inzulínu

Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa monitorovanie hladiny glukózy v krvi.

Inhibítory mTOR alebo vildagliptín

U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ako sú inhibítory mTOR (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín, existuje zvýšené riziko angioedému. Pri začatí liečby je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Inhibítory neprilyzínu (NEP)

Pri súbežnom použití inhibítorov ACE a inhibítorov NEP, ako je racekadotril, bolo hlásené zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

Ďalšie interakcie týkajúce sa indapamidovej zložky

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

Lieky vyvolávajúce torsades de pointes, ako sú okrem iných:

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretýlium),
- niektoré antipsychotiká:
 - fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín),
 - benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol),
 - iné antipsychotiká (napr. pimozid),
- ďalšie liečivá: (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín *i.v.*, halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, moxifloxacín, vinkamín *i.v.*, metadón, astemizol, terfenadín).

V týchto prípadoch existuje zvýšené riziko vzniku ventrikulárnych arytmií, obzvlášť *torsades de pointes* (hypokaliémia je rizikový faktor).

Pred použitím tejto kombinácie treba zistiť, či pacient nemá hypokaliémiu, a ak je to potrebné, upraviť hladinu draslíka. Odporúča sa klinické sledovanie, kontroly plazmatických elektrolytov a monitorovanie EKG.

V prípade hypokaliémie sa majú podávať liečivá, ktoré nespôsobujú *torsades de pointes*.

Iné hypokaliemizujúce lieky: amfotericín B (i.v.), gluko- a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva

Riziko hypokaliémie je zvýšené (aditívny účinok).

Je potrebné monitorovať a prípadne upraviť plazmatický draslík. Osobitná starostlivosť je potrebná najmä v prípade súbežnej liečby náprstníkovými glykozidmi. Odporúča sa použitie nestimulačných laxatív.

Lieky obsahujúce náprstníkové glykozidy

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie plazmatického draslíka a horčíka a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:

Alopurinol

Súbežná liečba s indapamidom môže zvýšiť výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

Kombinácie, ktoré je potrebné brať do úvahy:

Diuretiká šetriace draslík (amilorid, spironolaktón, triamterén)

Hoci sú racionálne kombinácie u niektorých pacientov užitočné, vždy sa môže vyskytnúť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (hlavne u pacientov so zlyhaním obličiek alebo diabetom). Má sa monitorovať plazmatický draslík a EKG a v prípade potreby prehodnotiť liečba.

Metformín

Existuje zvýšené riziko vzniku metformínom indukovanej laktátovej acidózy z dôvodu existujúcej možnosti funkčného zlyhania obličiek súvisiaceho s diuretikami, obzvlášť so slučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

Jódované kontrastné látky

Pri dehydratácii spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, obzvlášť pri použití vysokých dávok jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovaných zlúčenín je nevyhnutná rehydratácia.

Vápnik (soli)

Znížené vylučovanie vápnika močom zvyšuje riziko hyperkalcémie.

Cyklosporín, takrolimus

Plazmatický kreatinín sa môže zvýšiť aj bez zmeny hladín cirkulujúceho cyklosporínu, a to aj bez deplécie vody/sodíka.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie)

Antihypertenzný účinok je znížený (retencia vody/sodíka spôsobená kortikosteroidmi).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Na základe existujúcich údajov o jednotlivých zložkách sa Camimbo neodporúča užívať počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a jeho použitie je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

V súvislosti s ramiprilom

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

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

Je známe, že expozícia inhibítorom ACE/antagonistom receptorov angiotenzín II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión,

retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak sa vyskytne expozícia inhibítorom ACE od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, musia byť dôkladne sledovaní pre možnú hypotenziu, oligúriu a hyperkaliémiu (pozri aj časti 4.3 a 4.4).

V súvislosti s indapamidom

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien. Dlhodobé vystavenie účinkom tiazidov počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť objem plazmy u matky, ako aj uteroplacentárny prietok krvi, čo môže zapríčiniť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu indapamidu počas gravidity.

Dojčenie

Použitie Camimba sa počas dojčenia neodporúča.

V súvislosti s ramiprilom

Pre nedostatok informácií o používaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2) sa ramipril neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, a to najmä v prípade novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

V súvislosti s indapamidom

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na lieky s obsahom sulfónamidových derivátov a hypokaliémia. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Indapamid je veľmi podobný tiazidovým diuretikám, ktoré sa v období dojčenia spájajú so znížením alebo dokonca potlačením tvorby mlieka. Indapamid sa počas dojčenia neodporúča.

Fertilita

Nie sú známe žiadne údaje o vplyve ramiprilu ani kombinovaného lieku na fertilitu u ľudí. Pozri časť 5.3.

V súvislosti s indapamidom

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

Nepredpokladajú sa žiadne účinky na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku ako je závrat) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov) a to najmä na začiatku liečby alebo pri pridaní ďalšieho antihypertenzíva.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu:

Súčasťou bezpečnostného profilu ramiprilu je výskyt pretrvávajúceho suchého kašľa a reakcií súvisiacich s hypotenziou. K závažným nežiaducim reakciám patrí angioedém, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitída, ťažké kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s indapamidom sú hypokaliémia, reakcie precitlivenosti, najmä dermatologické, u ľudí s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Frekvencie nežiaducich reakcií sú zoradené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Ramipril	Indapamid
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	-	agranulocytóza, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
	Neznáme	zlyhanie kostnej drene, pancytopénia, hemolytická anémia	-
Poruchy imunitného systému	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	hypokaliémia (pozri časť 4.4)
	Menej časté	anorexia, znížená chuť do jedla	hyponatriémia (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	-	Hypochlorémia, hypomagneziémia
	Veľmi zriedkavé	-	hyperkalciémia
	Neznáme	znížená hladina sodíka v krvi	-
Psychiatrické poruchy	Menej časté	depresívna nálada, poruchy spánku vrátane somnolencie, úzkosť, nervozita, nepokoj	-
	Zriedkavé	stav zmätenosti	-
	Neznáme	poruchy pozornosti	-
Poruchy nervového systému	Časté	závrat, bolesť hlavy	-
	Menej časté	vertigo, parestézia, ageúzia,	-

		dysgeúzia	
	Zriedkavé	tras, porucha rovnováhy	vertigo, únavu, bolesť hlavy, parestézia
	Neznáme	mozgová ischemia vrátane ischemickej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického záchvatu, poruchy psychomotorických schopností, pocit pálenia, parosmia	synkopa
Poruchy oka	Menej časté	poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia	-
	Zriedkavé	konjunktivitída	-
	Neznáme	-	myopia, rozmazané videnie, poškodenie zraku, akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	zhoršený sluch, tinitus	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	ischemia myokardu vrátane angíny pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém	-
	Veľmi zriedkavé	-	arytmia
	Neznáme	-	<i>torsade de pointes</i> (potenciálne fatálne) (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa	-
	Menej časté	sčervenanie	-
	Zriedkavé	vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída	-
	Veľmi zriedkavé	-	hypotenzia
	Neznáme	Raynaudov fenomén	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	-
	Menej časté	bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy, nazálna kongescia	-

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy trávenia, abdominálny diskomfort, dyspepsia, nevoľnosť, vracanie, hnačka	-
	Menej časté	pankreatitída (pri inhibítoroch ACE boli veľmi výnimočne hlásené fatálne prípady), zvýšené hladiny pankreatických enzýmov, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	vracanie
	Zriedkavé	glositída	nauzea, zápcha, suchosť v ústach
	Veľmi zriedkavé	-	pankreatída
	Neznáme	aftózna stomatitída	-
Poruchy pečene a žľových ciest	Menej časté	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	-
	Zriedkavé	cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie	-
	Veľmi zriedkavé	-	abnormálna hepatálna funkcia
	Neznáme	akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne fatálne)	možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie pri hepatálnej insuficiencii (pozri časti 4.3 a 4.4), hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka, najmä makulopapulárna	reakcie precitlivenosti, makulopapulózne vyrážky
	Menej časté	angioedém; veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; pruritus, hyperhidróza	purpura
	Zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza	-
	Veľmi zriedkavé	fotosenzitívne reakcie	angioedém, urtikária, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm

	Neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia	možné zhoršenie už existujúceho akútneho diseminovaného lupusu erythematosus, fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	svalový spazmus, myalgia	-
	Menej časté	artralgia	-
	Neznáme	-	svalové spazmy, svalová slabosť, myalgia, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie preexistujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-
	Veľmi zriedkavé	-	renálne zlyhanie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	prechodná erektilná impotencia, znížené libido	erektilná dysfunkcia
	Zriedkavé	-	-
	Neznáme	gynekomastia	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	bolesť na hrudníku, únava	-
	Menej časté	pyrexia	-
	Zriedkavé	asténia	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Neznáme	-	predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5), zvýšenie glukózy v krvi (pozri časť 4.4), zvýšenie kyseliny močovej v krvi (pozri časť 4.4), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

V súvislosti s kombináciou ramiprilu a indapamidu:

Analýza nežiaducich udalostí kombinácie ramiprilu a indapamidu

U pacientov s esenciálnou hypertenziou sa uskutočnilo prospektívne, otvorené, multicentrové skúšanie fázy IV s cieľom preskúmať účinnosť a bezpečnosť súbežného podávania indapamidu SR a ramiprilu pri znižovaní krvného tlaku u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou hypertenziou, ktorých krvný tlak (TK) nebol kontrolovaný samotným ramiprilom 5 mg, 10 mg alebo indapamidom SR 1,5 mg. Liečba kombináciou trvala 10 týždňov a do populácie sledovania bezpečnosti bolo zaradených 194 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku kombinovanej liečby.

U osôb zahrnutých do populácie sledovania bezpečnosti bolo počas skúšania hlásených celkovo 102 nežiaducich udalostí, bez ohľadu na ich súvislosť so skúšanou liečbou.

V prvej skupine (ramipril 5 mg) boli hlásené 4 nežiaduce udalosti u 1 pacienta (1,1 % z 89). V druhej skupine (ramipril 10 mg) bolo hlásených 5 nežiaducich udalostí u 3 pacientov (3,5 % z 83) a v tretej skupine (indapamid SR) u 1 pacienta (4,5 % z 22).

Celkový výskyt vo všetkých skupinách (spolu 194 pacientov) bol 10 nežiaducich udalostí u 5 pacientov (2,6 % z 194).

Tieto špecifické nežiaduce udalosti (NU) zahŕňali:

- Poruchy srdca a srdcovej činnosti: tachykardia – hlásená 1 NU (0,5 % pacientov).
- Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: asténia a hrudný diskomfort – každá hlásená 1 NU (0,5 % pacientov), spolu 2 NU (1,0 % pacientov).
- Poruchy imunitného systému: precitlivenosť – hlásená 1 NU (0,5 % pacientov).
- Poruchy nervového systému: závrat – hlásená 1 NU (0,5 % pacientov).
- Psychické poruchy: ospalosť – hlásená 1 NU (0,5 % pacientov).
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: kašeľ a bolesť v orofaryngu – každá hlásená 1 NU (0,5 % pacientov), spolu 2 NU (1,0 % pacientov).
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: svrbenie a vyrážka – každá hlásená 1 NU (0,5 % pacientov), spolu 2 NU (1,0 % pacientov).

Percentá sú vypočítané na základe nasledujúcich údajov: počet osôb s NU/počet pacientov v skupine (celkovo 194, [n = 194 = 89 + 83 + 22]).

Hlásené nežiaduce reakcie Camimba boli v súlade s profilom nežiaducich reakcií ramiprilu a indapamidu podávaných v monoterapii.

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

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní Camimbom u ľudí.

Symptómy

V súvislosti s ramiprilom

K príznakom spojeným s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

V súvislosti s indapamidom

Pri indapamide sa toxické účinky nepozorovali až do dávky 40 mg, t. j. 27-násobku terapeutickkej dávky.

Príznaky akútnej otravy sa prejavujú hlavne ako poruchy rovnováhy vody/elektrolytov (hyponatriémia, hypokaliémia). Klinické prejavy môžu zahŕňať nauzeu, vracanie, hypotenziu, kŕče, závraty, ospalosť, zmätenosť, polyúriu alebo oligúriu, až anúriu (v dôsledku hypovolémie).

Liečba

Pacient má byť dôkladne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú primárnu detoxikáciu (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na

obnovenie hemodynamickej stability a rovnováhy vody/elektrolytov v špecializovanom zdravotníckom zariadení, vrátane podania alfa-1 adrenergických agonistov alebo angiotenzínu II (angiotenzinamidu). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa z celkového obehu odstraňuje hemodialýzou veľmi zle.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a diuretiká; ATC kód: C09BA05

Mechanizmus účinku

V súvislosti s ramiprilom/indapamidom

Ramipril a indapamid vykazujú aditívny synergický účinok pri znižovaní krvného tlaku.

V súvislosti s ramiprilom

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 taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu spôsobujú vazodilatáciu. Nakoľko angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje redukciu sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu inhibítorom ACE bola u hypertenzných pacientov čiernej rasy (afro-karibská populácia) (obvykle ide o populáciu s nízkorenínovou hypertenziou) nižšia ako u pacientov iných rás.

V súvislosti s indapamidom

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný tiazidovým diuretikám, ktorý pôsobí prostredníctvom inhibície reabsorpcie sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere vylučovanie draslíka a horčíka, čím sa zvyšuje diuréza a má antihypertenzný účinok.

Farmakodynamické účinky

V súvislosti s ramiprilom

Antihypertenzné vlastnosti

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

U väčšiny pacientov sa nástup antihypertenzného účinku jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom podaní. Maximálny účinok jednorazovej dávky sa zvyčajne dosiahne po 3 až 6 hodinách po perorálnom podaní. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky obvykle trvá 24 hodín. Maximum antihypertenzného účinku pokračujúcej liečby ramiprilom sa obvykle prejaví po 3 až 4 týždňoch liečby. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok sa udržiava dlhodobou liečbou trvajúcou 2 roky.

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

V súvislosti s indapamidom

Skúšania fázy II a III s monoterapiou preukázali antihypertenzný účinok trvajúci 24 hodín. Tento účinok sa dosiahol pri dávkach vyvolávajúcich len mierny diuretický účinok.

Antihypertenzný účinok indapamidu súvisí so zlepšením pružnosti artérií a znížením arteriolárnej a celkovej periférnej rezistencie. Indapamid redukuje hypertrofiu ľavej komory.

Pri tiazidových a im príbuzných diuretikách sa dosiahne plató terapeutický účinok po prekročení určitej dávky, zatiaľ čo výskyt nežiaducich účinkov sa zvyšuje. Dávka sa nemá zvyšovať, ak je liečba neúčinná.

U hypertenzných pacientov bolo z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska taktiež dokázané, že indapamid neinterferuje s metabolizmom lipidov: triglyceridov, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu; neinterferuje s metabolizmom sacharidov, a to ani u diabetických hypertonikov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V súvislosti s ramiprilom a indapamidom

U pacientov s esenciálnou hypertenziou sa uskutočnilo prospektívne, otvorené, multicentrové skúšanie fázy IV. Cieľom skúšania bolo preskúmať účinnosť a bezpečnosť súbežného podávania indapamidu SR a ramiprilu pri znižovaní krvného tlaku u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou hypertenziou, ktorých krvný tlak (TK) nebol kontrolovaný samotným ramiprilom 5 mg, 10 mg alebo indapamidom SR 1,5 mg. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo priemerné zníženie systolického krvného tlaku (STK) po 10 týždňoch liečby v porovnaní s posledným systolickým krvným tlakom (STK) pred súbežným podávaním ramiprilu a indapamidu SR. Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli zníženie diastolického krvného tlaku (DTK) po 10 a 6 týždňoch, zníženie STK po 6 týždňoch, percento pacientov, ktorí dosiahli kontrolu krvného tlaku, počet nežiaducich udalostí (NU) a preskúmanie bezpečnosti. Celkovo 194 pacientov dostalo aspoň jednu dávku kombinovanej liečby, z toho 190 bolo zahrnutých do populácie mITT. Po 10 týždňoch kombinovanej liečby sa u pacientov predtým liečených ramiprilom 5 mg (skupina 2) alebo ramiprilom 10 mg (skupina 3) a s pridaným indapamidom SR 1,5 mg na začiatku liečby nameralo významné zníženie systolického krvného tlaku. STK sa v skupine 2 znížil o $-17,7$ mmHg ($\pm 8,52$, $p < 0,0001$, $n = 89$) a v skupine 3 o $-14,0$ mmHg ($\pm 6,30$, $p < 0,0001$, $n = 81$) v porovnaní s východiskovým stavom. STK sa znížil významne o $-16,3$ mmHg ($\pm 7,93$, $p < 0,0001$, $n = 190$) v celej študovanej populácii bez ohľadu na liečenú skupinu. Diastolický krvný tlak na konci štúdie (*end of the study*, EoS) sa v porovnaní s východiskovým stavom znížil o $-6,6$ mmHg $\pm 7,38$; $-6,4$ mmHg $\pm 5,22$ a $-6,6$ mmHg $\pm 6,79$ v skupine 2, skupine 3 a v celej skúšanej populácii. Skupina s indapamidom SR nebola hodnotená z hľadiska štatistickej významnosti, pretože počet pacientov v tejto skupine nedosiahol 30.

V súvislosti s ramiprilom

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 diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

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

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

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

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2)

Bezpečnosť a účinnosť Camimba u detí a dospievajúcich neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

V súvislosti s ramiprilom

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, do ktorého bolo zaradených 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73 % primárna hypertenzia) vo veku 6 – 16 rokov, dostávali pacienti buď nízku dávku, strednú dávku alebo vysokú dávku ramiprilu na dosiahnutie plazmatickej koncentrácie ramiprilátu zodpovedajúcej rozsahu dávok u dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg na základe telesnej hmotnosti. Na konci štvrtého týždňa bol ramipril neúčinný, pokiaľ ide o koncový ukazovateľ zníženia systolického krvného tlaku, ale diastolický krvný tlak sa pri najvyššej dávke znížil. Stredné aj vysoké dávky ramiprilu ukázali signifikantnú redukciu systolického aj diastolického krvného tlaku u detí s potvrdenou hypertenziou.

Tento účinok sa nepozoroval v randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní s eskaláciou dávky a s následným vysadením liečiva v trvaní 4 týždňov s 218 pediatrickými pacientmi vo veku 6 – 16 rokov (75 % primárna hypertenzia), kde sa pri diastolickom aj systolickom tlaku preukázal mierny nárast tlaku, ale nie štatisticky významný návrat na základnú hodnotu, vo všetkých skúšaných hladinách dávok [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 od telesnej hmotnosti. V skúmanej pediatrickej populácii nemal ramipril lineárnu odpoveď na dávku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V súvislosti s ramiprilom

Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu: maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilu sa dosahuje v priebehu jednej hodiny. Na základe analýzy moču je rozsah absorpcie minimálne 56 % a nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2 až 4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie ramiprilátu po užití obvyklých dávok ramiprilu raz denne sa dosahuje približne na štvrtý deň liečby.

Distribúcia

Väzba ramiprilu na plazmatické proteíny je 73 % a ramiprilátu 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 plazmatickej koncentrácie ramiprilátu je viacfázový. Pre svoj silný účinok, nasýtitelnú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkej plazmatickej koncentrácii.

Po viacnásobných dávkach ramiprilu podávaných raz denne bol účinný polčas koncentrácie ramiprilátu 13 – 17 hodín pri dávkach 5 – 10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25 mg – 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so satureateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkciou obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu poradne súvisí s klírensom kreatinínu. Toto má za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu ramiprilátu, ktorá klesá pomalšie ako u osôb s normálnou funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkciou pečene je metabolizovanie ramiprilu na ramiprilát oneskorené kvôli zníženej aktivite pečenej esterase a plazmatická hladina ramiprilu je u týchto pacientov zvýšená. Maximálna koncentrácia ramiprilátu u týchto pacientov však nie je odlišná v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

Dojčenie

Jednorazová perorálna dávka ramiprilu nevyvolala zistiteľnú hladinu ramiprilu a jeho metabolitu v materskom mlieku. Avšak účinok viacnásobných dávok nie je známy. Camimbo sa neodporúča počas dojčenia (pozri časť 4.6).

V súvislosti s indapamidom

Indapamid v dávke 1,5 mg sa dodáva v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním, založenej na matricovom systéme, v ktorom je liečivo rozptýlené v podpornom systéme, čo umožňuje postupné uvoľňovanie indapamidu.

Absorpcia

Uvoľnená frakcia indapamidu sa rýchlo a úplne absorbuje gastrointestinálnym tráviacim traktom. Prijem potravy mierne zvyšuje rýchlosť absorpcie, nemá však vplyv na množstvo absorbovaného lieku. Po užití jednorazovej dávky sa maximálna sérová koncentrácia dosahuje približne o 12 hodín, opakované podávanie znižuje variabilitu sérových koncentrácií medzi 2 dávkami. Existuje intraindividuálna variabilita.

Distribúcia

Väzba indapamidu na plazmatické proteíny je 79 %. Plazmatický eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemer 18 hodín). Rovnovážny stav sa dosiahne po 7 dňoch. Opakované podávanie nevedie k akumulácii.

Metabolizmus

Eliminácia je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zlyhaním obličiek sa farmakokinetické parametre nemenia.

Pediatrická populácia

Použitie Camimba u detí a dospievajúcich do 18 rokov sa neodporúča (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V súvislosti s ramiprilom

Zistilo sa, že perorálne podávanie ramiprilu nevyvoláva akútnu toxicitu u hlodavcov ani u psov. Štúdie skúmajúce chronické perorálne podávanie sa robili na potkanoch, psoch a opiciach. U troch druhov sa zistili zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov a zmeny krvného obrazu. V dôsledku farmakodynamickej aktivity ramiprilu sa po podaní denných dávok od 250 mg/kg/deň zaznamenalo výrazné zväčšenie juxtaglomerulárneho aparátu u psov a opíc. 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 podala jednorazová dávka ramiprilu, sa pozorovalo ireverzibilné poškodenie obličiek. Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov, králikov a opíc neodhalili žiadne teratogénne vlastnosti.

Fertilita sa nezhoršila ani u samcov ani u samic potkanov.

Pri denných dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších spôsobilo podanie ramiprilu samiciam potkanov vo fetálnom období a počas laktácie nevratné poškodenie obličiek mláďat (dilatácia renálnej panvičky).

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

V súvislosti s indapamidom

Testy na mutagénne a karcinogénne vlastnosti indapamidu boli negatívne.

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40 až 8 000-násobky terapeutickej dávky) potvrdili exacerbáciu diuretických vlastností indapamidu. Hlavné symptómy otravy počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne súviseli s farmakologickým účinkom indapamidu, t. j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu ani teratogenitu.

Fertilita sa nezhoršila ani u samcov ani u samic potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza

krospovidón

hypromelóza

stearát horečnatý

stearyl-fumarát sodný

hydrofóbny koloidný oxid kremičitý

bezvodý koloidný oxid kremičitý

žltý oxid železitý (E172)

Obal kapsuly:

želatína

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 alebo 112 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním v OPA/Al/PVC//Al blistroch.

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

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Camimbo 5 mg/1,5 mg: 58/0142/26-S
Camimbo 10 mg/1,5 mg: 58/0143/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026