

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/5 mg
Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/10 mg
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/5 mg
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/10 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly: Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).
Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/10 mg tvrdé kapsuly: Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly: Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly: Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/5 mg: tvrdé želatínové svetlomodré kapsuly, obsahom je biely alebo takmer biely prášok alebo mierne zhluky prášku; veľkosť kapsúl – číslo 3 (dĺžka cca 16 mm).

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/10 mg: tvrdé želatínové kapsuly s bielym telom a modrým vrchnákom, obsahom je biely alebo takmer biely prášok alebo mierne zhluky prášku; veľkosť kapsúl – číslo 1 (dĺžka cca 19 mm).

Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/5 mg: tvrdé želatínové s bielym telom a bielym vrchnákom, obsahom je biely alebo takmer biely prášok alebo mierne zhluky prášku; veľkosť kapsúl – číslo 1 (dĺžka cca 19 mm).

Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/10 mg: tvrdé želatínové modré kapsuly, obsahom je biely alebo takmer biely prášok alebo mierne zhluky prášku; veľkosť kapsúl – číslo 1 (dĺžka cca 19 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ramipril/Amlodipine Vale 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 liekoch.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula v danej sile.

Kombinácia fixnej dávky nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Ak je potrebné prispôbiť dávkovanie, dávka lieku Ramipril/Amlodipine Vale sa môže zmeniť alebo sa môže zväziť individuálna titrácia zložiek voľnej kombinácie.

Osobitné skupiny pacientov

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 (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa liečba ramiprilom musí začať len pod starostlivým lekárskeym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu. Dávkovanie s 2,5 mg ramiprilu nie je možné s týmto liekom dosiahnuť.

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

Porucha funkcie obličiek

Aby sa zistila optimálna začiatočná a udržiavacia dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek, dávka sa má individuálne prispôbiť pacientovi oddelenou titráciou dávok zložiek ramiprilu a amlodipínu (podrobné informácie pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre jednozložkové lieky).

Ramipril/Amlodipine Vale sa odporúča len pacientom, ktorí boli nastavení na dávku do 5 mg ramiprilu ako optimálnu udržiavaciu dávku počas titrácie ramiprilu.

Denná dávka ramiprilu u pacientov s poškodenou funkciou obličiek má byť založená na klírense kreatinínu:

- ak je klírens kreatinínu ≥ 60 ml/min, nie je potrebné upraviť začiatočnú dávku (2,5 mg/deň); maximálna denná dávka je 10 mg;
- ak je klírens kreatinínu medzi 30-60 ml/min, nie je potrebné upraviť začiatočnú dávku (2,5 mg/deň); maximálna denná dávka je 5 mg;
- ak je klírens kreatinínu medzi 10-30 ml/min, začiatočná dávka je 1,25 mg/deň a maximálna denná dávka je 5 mg;
- u hemodialyzovaných pacientov s hypertenziou: ramipril je slabo dialyzovateľný; úvodná dávka je 1,25 mg/deň a maximálna denná dávka je 5 mg; liek sa má podávať niekoľko hodín po vykonaní hemodialýzy.

Amlodipín nie je dialyzovateľný. Preto sa má podávať s mimoriadnou opatnosťou pacientom, ktorí podstupujú dialýzu (pozri časť 4.4).

Počas liečby liekom Ramipril/Amlodipine Vale sa má sledovať funkcia obličiek a hladina draslíka v sére. V prípade zhoršenia funkcie obličiek sa má podávanie lieku Ramipril/Amlodipine Vale ukončiť a jeho zložky sa majú podať vo vhodne upravených dávkach.

Starší ľudia

Úvodné dávky majú byť nižšie a nasledujúca titrácia dávky sa má vykonať vo viacerých stupňoch z dôvodu vyššej možnosti nežiaducich účinkov. Podávanie lieku Ramipril/Amlodipine Vale sa neodporúča veľmi starým a telesne slabým pacientom.

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

Pediatrická populácia

Ramipril/Amlodipine Vale sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Súčasne dostupné údaje pre zložky ramipril a amlodipín sú popísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale neboli stanové špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Ramipril/Amlodipine Vale je určený na perorálne použitie.

Ramipril/Amlodipine Vale sa má užívať každý deň jedenkrát v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla. Kapsuly sa nesmú žuvať ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

V súvislosti s liekom Ramipril/Amlodipine Vale:

- precitlivosť na liečivá, dihydropyridínové deriváty, ACE (*Angiotensin-converting-enzyme*) inhibitory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V súvislosti s ramiprilom:

- angioedém v anamnéze (vrodený, idiopatický alebo z dôvodu predchádzajúceho angioedému spôsobeného ACE inhibítormi alebo AIIRA (*Angiotensin-II receptor antagonist*))
- extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5)
- významná bilaterálna renálna arteriálna stenóza alebo renálna arteriálna stenóza v jedinej funkčnej obličke
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- ramipril nesmú používať pacienti s hypotenziou alebo v hemodynamicky nestabilnom stave
- súbežné používanie lieku Ramipril/Amlodipine Vale s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR (*Glomerular filtration rate*) < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1)
- súbežné používanie so sakubitrilom/valsartanom. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

V súvislosti s amlodipínom:

- závažná hypotenzia
- šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- obštrukcia výtokovej časti ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy)
- 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. Ak sa zvaží, že pokračovanie liečby ACE inhibítormi je nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, pre ktorú bol preukázaný bezpečnostný profil na použitie počas gravidity.

Ak sa potvrdí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

- *Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie*

- *Pacienti s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón*

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

Predpokladať významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón a počítať s lekárskeym dohľadom, vrátane sledovania krvného tlaku, je potrebné 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 zvážiť s ohľadom na riziko objemového preťaženia).

- *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 lekárske dohľad.

• *Starší pacienti*

Pozri časť 4.2.

Operácia

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

Sledovanie renálnej funkcie

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

Precitlivenosť/Angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). V prípade výskytu angioedému sa musí liečba ramiprilom ukončiť.

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

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

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky ramiprilu. Liečba ramiprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

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

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.

Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, starších ako 70 rokov, s nekontrolovaným diabetom mellitus, stavmi ako dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza 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. Ak sa považuje súbežné užívanie vyššie uvedených liečiv za potrebné, 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).

Hyponatriémia

U niektorých pacientov liečených ramiprilom sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatriémia. U starších ľudí 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 počas začiatkovej fázy liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermiu) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Etnické rozdiely

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

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

Kašeľ

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

V súvislosti s amlodipínom:

Hypertenzná kríza

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

Zlyhávanie srdca

Vo všeobecnosti sa blokátory kalciového kanálu majú podávať s opatnosťou u pacientov so zlyhávaním srdca. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA (*The New York Heart Association*) trieda III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine dostávajúcej placebo (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanálu, vrátane amlodipínu, sa musia podávať s opatnosťou pacientom s kongestívnym zlyhávaním srdca, keďže sa môže zvýšiť riziko budúcich kardiaskulárnych príhod a mortality.

Porucha funkcie pečene

Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC (*Area under the curve*) sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Preto sa má amlodipín u týchto pacientov podávať v najnižšej možnej dávke dávkovacieho intervalu a s opatnosťou, na začiatku liečby, ako aj pri zvyšovaní dávky. Pomalá titrácia a starostlivé sledovanie sa môžu vyžadovať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší ľudia

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

Porucha funkcie obličiek

Amlodipín sa u takýchto pacientov môže používať v normálnych 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

Extrakorporálne liečby umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko prietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitnou lipoproteínovou aferézou s dextránsulfátom pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, vyžaduje sa, aby sa zvažilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

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

Opatrenia pri používaní

Duálna blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu

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 látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

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

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených ramiprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní ramiprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie ramiprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín: Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

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

Ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, takrolimu): Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje starostlivé sledovanie hladiny sérového draslíka.

Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie liečivá, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofén, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín): Predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie (pozri časť 4.2 o diuretikách).

Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie liečivá (napr. izoproterenol, dobutamín, dopamín, epinefrín), ktoré môžu znižovať antihypertenzný účinok ramiprilu: Odporúča sa sledovať krvný tlak.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie liečivá, ktoré môžu ovplyvniť počet krviniek: Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Soli lítia: Vylučovanie lítia sa môže ACE inhibítormi znížiť, a preto sa môže zvýšiť toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať.

Antidiabetiká vrátane inzulínu: Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Odporúča sa sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Nesteroidné protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová: Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Navyše môže súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID (*Non-steroidal anti-inflammatory drugs*) viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

mTOR (Mammalian target of rapamycin) inhibítory, racekadotril, vildagliptín: Súbežné užívanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže hroziť vyššie riziko angioedému (pozri časť 4.4).

V súvislosti s amlodipínom:

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibítory CYP3A4: Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazém) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický

preklad týchto zmien vo farmakokinetike (PK) môže byť výraznejší u starších pacientov. Preto môže byť potrebné klinické sledovanie 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 pacientov.

Induktory CYP3A4: Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným - *Hypericum perforatum*) monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože biologická dostupnosť môže byť zvýšená u niektorých pacientov, čo má za následok zosilnený účinok na zníženie zvýšeného krvného tlaku.

Dantrolén (infúzia): U zvierat sa pozorovali letálna ventrikulárna fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa vyhlo súčasnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov ako je amlodipín u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a v riadení malígnej hypertermie.

Účinky amlodipínu na iné lieky

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

Takrolimus: Pri súbežnom podávaní amlodipínu s takrolimom existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi. Na zabránenie toxicity takrolimu pri podávaní amlodipínu pacientom, ktorí sa liečia takrolimom, je potrebné pravidelné sledovanie hladín takrolimu v krvi a úprava dávky takrolimu, ak je to potrebné.

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

Simvastatín: Súbežné podanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyústilo do nárastu expozície simvastatínu o 77%, v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetické vlastnosti atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

mTOR inhibítory: Inhibítory mTOR ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus predstavujú substráty CYP3A. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A. Pri súbežnom používaní s inhibítormi mTOR, môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita:

V súvislosti s ramiprilom:

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

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého

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

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

Pretože nie sú k dispozícii dostatočné informácie o používaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2), používanie ramiprilu sa neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby s lepšími preukázanými bezpečnostnými profilmi počas dojčenia, a to najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

V súvislosti s amlodipínom:

Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti 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:

Reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií boli hlásené u niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov. Klinické údaje nie sú dostatočné, ak ide o potenciálny účinok amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli preukázané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ramipril/Amlodipine Vale má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú závraty, bolesť hlavy, únava alebo nevoľnosť, môžu mať zníženú reakčnú schopnosť. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované počas liečby ramiprilom alebo amlodipínom samostatne možno zaradiť ako potenciálne nežiaduce účinky s liekom Ramipril/Amlodipine Vale.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledovnej konvencie: 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).

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené počas liečby ramiprilom a amlodipín samostatne:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Ramipril	Amlodipín
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	eozinofília	
	zriedkavé	znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), znížený počet červených krviniek, pokles hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek	
	veľmi zriedkavé		leukocytopénia, trombocytopénia
	neznáme	zlyhanie kostnej drene, pancytopénia, hemolytická anémia	
Poruchy endokrinného systému	neznáme	syndróm nedostatočnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	
Poruchy imunitného systému	neznáme	anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšené antinukleárne protilátky	
	veľmi zriedkavé		alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	zvýšená hladina draslíka v krvi	
	menej časté	anorexia, znížená chuť do jedla	
	veľmi zriedkavé		hyperglykémia
	neznáme	znížená hladina sodíka v krvi	
Psychické poruchy	menej časté	depresívna nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	zriedkavé	stav zmätenosti	zmätenosť
	neznáme	poruchy pozornosti	
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy, závraty	somnolencia, závraty, bolesti hlavy (najmä na začiatku liečby)
	menej časté	vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia,	synkopa, tremor, dysgeúzia, hypestézia, parestézia
	zriedkavé	tremor, poruchy rovnováhy	
	veľmi zriedkavé		hypertónia, periférna neuropatia. Vo výnimočných prípadoch sa hlásil extrapyramídový syndróm.

	neznáme	mozgová ischemia vrátane mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálenia, parosmia	extrapyramídová porucha
Poruchy oka	menej časté	poruchy videnia vrátane rozmazaného videnia	poruchy videnia (vrátane diplopie)
	zriedkavé	konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté		tinnitus
	zriedkavé	zhoršený sluch, tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté		palpitácie
	menej časté	ischemia myokardu vrátane anginy pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém	
	veľmi zriedkavé		infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a fibrilácie predsiení)
Poruchy ciev	časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia, synkopa	návaly tepla
	menej časté	návaly tepla	hypotenzia
	zriedkavé	vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída	
	veľmi zriedkavé		vaskulitída
	neznáme	Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	
	menej časté	bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy, upchatie nosa	dýchavičnosť, rinitída
	veľmi zriedkavé		kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	zápal gastrointestinálneho traktu, poruchy trávenia, abdominálny diskomfort, dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	bolesť brucha, nevoľnosť
	menej časté	pankreatitída (pri ACE inhibítoroch boli veľmi výnimočne hlásené prípady ktoré skončili fatálne), zvýšené hladiny pankreatických enzýmov,	vracanie, dyspepsia, zmenená činnosť čriev (vrátane hnačky a zápchy), sucho v ústach

		angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	
	zriedkavé	glositída	
	veľmi zriedkavé		pankreatitída, gastritída, hyperplázia ďasien
	neznáme	aftózna stomatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest	menej časté	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	
	zriedkavé	cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie	
	veľmi zriedkavé		hepatitída, žltáčka a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (prevažne spojené s cholestázou)
	neznáme	akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne končiaca fatálne)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka najmä makulopapulárna	
	menej časté	angioedém; veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; pruritus, hyperhidróza	alopécia, purpura, zmena zafarbenia kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém
	zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza,	
	veľmi zriedkavé	fotosenzitívne reakcie	angioedém, multiformný erytém, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitívna reakcia
	neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriaziformná dermatitída, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém, alopecia	toxická epidermálna nekrolýza
	časté	svalové spazmy, myalgia	opuch členkov

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	artralgia	artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesti chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie už existujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	poruchy močenia, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	prechodná erektilná dysfunkcia, znížené libido	impotencia, gynekomastia
	neznáme	gynekomastia	
	časté	bolesť na hrudníku, únava	opuch, únava
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté	pyrexia	bolesť na hrudníku, asténia, bolesť, malátnosť
	zriedkavé	asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté		zvýšenie telesnej hmotnosti, pokles hmotnosti

Pediatrická populácia

Bezpečnosť ramiprilu sa monitorovala u 325 detí a dospievajúcich vo veku 2-16 rokov v 2 klinických skúšaní. Zatiaľ čo druh a závažnosť nežiaducich príhod boli podobné ako u dospelých, frekvencia nasledovných 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 dospeljej populácie.
- Konjunktivitída „časté“ (t.j. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pediatrickej populácie, zatiaľ čo „zriedkavé“ (t.j. $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) u dospeljej populácie.
- Tremor a žihľavka „menej časté“ (t.j. $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) u pediatrickej populácie, zatiaľ čo „zriedkavé“ (t.j. $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) u dospeljej populácie.

Celkový bezpečnostný profil ramiprilu u pediatrických pacientov nebol významne rozdielny v porovnaní s bezpečnostným profilom 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 ACE inhibítormi 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 detoxikáciu (gastrická 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 pre amlodipín naznačujú, že závažné predávkovanie môže viesť k výraznej periférnej vazodilatácii a pravdepodobne k reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vedúca až k šoku s následkom úmrtia.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba:

Klinicky významná hypotenzia, ktorá je následkom predávkovania amlodipínom, vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu zahŕňajúcu časté monitorovanie funkcie srdca a pľúc, vyváženie rúk a nôh a monitorovanie objemu cirkulujúcich tekutín a výdaja moču.

Vazokonstrikčná látka môže byť užitočná pri obnovení cievneho 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: Inhibítory ACE, kombinácie; inhibítory ACE a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09BB07

Mechanizmus účinku ramiprilu:

Ramiprilát, aktívny metabolit tzv. „prodrug“ 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 rýchlosti glomerulárnej filtrácie zvyčajne nenastávajú. Podanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku v ležiacej polohe a v stoji bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie.

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

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

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

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.

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

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

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

Štúdia ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bola navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine s aliskirénom 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.

Mechanizmus účinku amlodipínu:

Amlodipín je inhibitor vstupu kalciových iónov dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do srdcového svalu a hladkého svalstva ciev.

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

- Amlodipín dilatuje periférne arterioly, a tým znižuje celkový periférny odpor (afterload), proti ktorému srdce pracuje. Keďže srdcový tep zostáva nezmenený, spotreba energie v myokarde a jeho nároky na kyslík sa znižia.
- Mechanizmus účinku amlodipínu tiež pravdepodobne zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje zásobovanie myokardu kyslíkom u pacientov so spazmom koronárnej tepny (Prinzmetalova alebo variančná angína).

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

U pacientov s anginou pectoris sa pri podaní jednej dennej dávky predlžuje celkový čas tolerancie záťaže, čas do objavenia sa anginózneho záchvatu a čas do vzniku depresie ST segmentu a znižuje sa frekvencia anginózných záchvatov a spotreba tabliet glycerol-trinitrátu.

Amlodipín sa nedáva do súvislosti so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami alebo zmenami v plazmatických lipidoch a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Použitie u pacientov s ochorením koronárnych artérií (Coronary artery disease CAD)

Účinnosť amlodipínu v predchádzaní klinickým príhodám u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s 1 997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie

výskytu trombózy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Z týchto pacientov bolo počas 2 rokov 663 liečených amlodipínom v dávkach 5-10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávkach 10-20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebo, popri štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou. Kľúčové výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že pri liečbe amlodipínom bolo u pacientov s CAD zaznamenaných nižší počet hospitalizácií pre anginu pectoris a revaskularizačných výkonov.

Tabuľka 1. Incidencia signifikantných klinických výsledkov pre CAMELOT

Výskyt kardiovaskulárnych príhod; Počet (%)				amlodipín verus placebo	
Výsledky	Amlodipín	Placebo	Enalapril	Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
Primárny cieľový ukazovateľ Nežiaduce kardiovaskulárne príhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Jednotlivé zložky					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizácia pre anginu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Mozgová mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulárna smrť	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skratky: CHF, kongestívne srdcové zlyhanie; IS, interval spoľahlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitórny ischemický atak.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické skúšania založené na záťažových testoch u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II. – IV. preukázali, 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 amlodipín nevedie k zvýšenému riziku mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu so srdcovým zlyhávaním. V nadväzujúcej (follow-up), dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III a IV bez klinických symptómov alebo objektívnych nálezov naznačujúcich alebo súvisiacich s ischemickou chorobou, ktorí užívali stabilné dávky ACE inhibítorov, digitalisu a diuretík, amlodipín nemal žiadny vplyv na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej skupine pacientov sa liečba amlodipínu spájala so zvýšením počtom hlásení 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 (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového

kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liečiv 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 (CHD) vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody prekonanej pred viac ako 6 mesiacmi pred zaradením do štúdie alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiografiou (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %). Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálne končiacej CHD 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) $p = 0,65$). Spomedzi sekundárnych cieľových ukazovateľov bol výskyt zlyhania srdca (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) signifikantne vyšší v skupine pacientov užívajúcich amlodipín v porovnaní so skupinou liečenou chlortalidónom (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95% IS [1,25 - 1,52] $p < 0,001$). Avšak v mortalite z akejkoľvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom žiadny signifikantný rozdiel, RR 0,96 (95 % IS [0,89 – 1,02] $p = 0,20$).

Pediatrická populácia

V súvislosti s ramiprilom

V randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii zahrňujúcej 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73 % primárnej hypertenzie), vo veku 6 – 16 rokov, dostávali 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 v koncovom znížení systolického tlaku, ale pri najvyššej dávke znižoval diastolický tlak. Obidve, stredné a vysoké dávky ramiprilu, preukázali významné zníženie systolického a diastolického krvného tlaku u detí s preukázanou hypertenziou.

Tento účinok nebol pozorovaný v 4-týždňovom randomizovanom, dvojito zaslepenom „withdrawal“ 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.

V súvislosti s amlodipínom

V štúdii zahŕňajúcej 268 detí vo veku 6-17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie dávok 2,5 mg a 5,0 mg amlodipínu s placebom ukázalo, že obe dávky znižovali systolický krvný tlak signifikantne viac ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V súvislosti s ramiprilom

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%. Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa

dosahuje 2 - 4 hodiny po užití ramiprilu. Plazmatické koncentrácie ramiprilátu v rovnovážnom stave po užívaní zvyčajných dávok ramiprilu jedenkrát denne sa dosahujú približne na štvrtý deň liečby.

Distribúcia

Väzba ramiprilu na bielkoviny v sére je približne 73% a v prípade ramiprilátu je to približne 56%.

Biotransformácia

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazínu, kyselinu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Eliminácia

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami.

Pokles plazmatických koncentrácií ramiprilátu je viacfázový. 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.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2)

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov s poruchou funkcie pečene bol metabolizmus ramiprilu na ramiprilát oneskorený kvôli zníženej aktivite pečenných esteráz a plazmatické hladiny ramiprilu u týchto pacientov boli zvýšené. Maximálne koncentrácie ramiprilátu u týchto pacientov však nie sú odlišné v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil ramiprilu sa skúmal u 30 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 2--16 rokov, s telesnou hmotnosťou > 10 kg. Po dávkach 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a vo veľkej miere metabolizoval na ramiprilát. Maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilátu sa dosiahli do 2-3 hodín. Klírens ramiprilátu vo vysokej miere koreloval 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.

V súvislosti s amlodipínom

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje za 6 až 12 hodín. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom jedla. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje medzi 64-80%.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg telesnej hmotnosti. Približne 97% cirkulujúceho amlodipínu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave amlodipínu sa dosiahnu po 7-8 po sebe nasledujúcich dňoch denného dávkovania.

Biotransformácia/eliminácia

Amlodipín sa v značnej miere metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity a 10% pôvodnej zlúčeniny 60% metabolitov sa vylúči močom.

Pokles plazmatickej koncentrácie má dvojfázový charakter a terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne 30-50 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s nedostatočnou funkciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 - 60%.

Starší ľudia

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 od 1 mesiaca do 17 rokov (34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov bolo vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach 1,25 mg až 20 mg jedenkrát alebo dvakrát denne.

U detí vo veku 6 až 12 rokov a u dospievajúcich vo veku 13 až 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. Medzi jednotlivcami bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii. 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.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch, králikoch a opiciach nepreukázali žiadne teratogénne vlastnosti. Fertilita nebola zhoršená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

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

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

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

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.

Porucha fertility

Pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg stanovenej na mg/m²) 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 spermií a počtu zrelých spermatidov a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v strave počas dvoch rokov, v koncentráciách vypočítaných na dosiahnutie denných dávok 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázala žiadna karcinogenita. Najvyššia dávka (pre myši podobná a pre potkany dvojnásobne* vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg stanovená na mg/m²) 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

Obal kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
indigokarmín (E 132) (len pre sily 5/5; 5/10 a 10/10)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/OPA/Al/PVC blistrová fólia.
28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 kapsúl v papierovej škatuli.

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

Vale Pharmaceuticals Limited
Dungarvan Enterprise Centre
Lower Main Street,
Dungarvan, Co. Waterford, X35 FX45,
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/5 mg: 58/0353/25-S
Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/10 mg: 58/0354/25-S
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/5 mg: 58/0355/25-S
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/10 mg: 58/0356/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025