

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ramladio 5 mg/5 mg tvrdé tobolky  
Ramladio 5 mg/10 mg tvrdé tobolky  
Ramladio 10 mg/5 mg tvrdé tobolky  
Ramladio 10 mg/10 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Tvrdé tobolky 5 mg/5 mg:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 5 mg a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

#### Tvrdé tobolky 5 mg/10 mg:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 5 mg a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

#### Tvrdé tobolky 10 mg/5 mg:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 10 mg a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

#### Tvrdé tobolky 10 mg/10 mg:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 10 mg a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

#### Tvrdé tobolky 5 mg/5 mg:

Tělo tobolky je oranžovohnědé barvy s natištěnou černou značkou „0505“. Víčko tobolky je oranžovohnědé barvy. Obsahem tobolky je bílý nebo téměř bílý prášek s možnými krystaly. Tobolka velikosti č. 2.

#### Tvrdé tobolky 5 mg/10 mg:

Tělo tobolky je bílé až téměř bílé barvy s natištěnou šedou až černou značkou „0510“. Víčko tobolky je hnědočervené barvy. Obsahem tobolky je bílý nebo téměř bílý prášek s možnými krystaly. Tobolka velikosti č. 0.

#### Tvrdé tobolky 10 mg/5 mg:

Tělo tobolky je bílé až téměř bílé barvy s natištěnou šedou až černou značkou „1005“. Víčko tobolky je oranžovohnědé barvy. Obsahem tobolky je bílý nebo téměř bílý prášek s možnými krystaly. Tobolka velikosti č. 0.

#### Tvrdé tobolky 10 mg/10 mg:

Tělo tobolky je hnědočervené barvy s natištěnou bílou značkou „1010“. Víčko tobolky je hnědočervené barvy. Obsahem tobolky je bílý nebo téměř bílý prášek s možnými krystaly. Tobolka velikosti č. 0.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ramladio je indikován jako substituční léčba hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak je

dostatečně kontrolován ramipilem a amlodipinem podávanými souběžně ve stejných dávkách jako v kombinaci, ale v samostatných tabletách.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Doporučená denní dávka je jedna tobolka dané síly.  
Fixní kombinace není vhodná k zahájení léčby.

Před převedením na přípravek Ramladio mají být pacienti stabilizováni na daných dávkách jednotlivých složek užívaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku Ramladio má být stanovena na základě výše dávky jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku.

Je-li nutná úprava dávkování, provádí se individuální titrace jednotlivých složek kombinovaného přípravku.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pacienti léčení diuretiky*

Opatrnost se doporučuje u pacientů léčených diuretiky, neboť u těchto pacientů se může vyskytnout deplece tekutin a/nebo solí. Je třeba monitorovat renální funkce a sérovou hladinu draslíku.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Za účelem nalezení optimální zahajovací a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin se má dávka pro pacienty stanovit titrací jednotlivých složek, tj. ramiprilu a amlodipinu.

Během léčby přípravkem Ramladio je třeba monitorovat renální funkce a sérovou hladinu draslíku. V případě zhoršení renálních funkcí je třeba užívání přípravku Ramladio zastavit a jeho složky mají být podávány samostatně v adekvátně upravených dávkách.

Denní dávka ramiprilu u pacientů s poruchou funkce ledvin se má řídit clearance kreatininu (viz bod 5.2):

- pokud je clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min, není nutno upravovat počáteční dávku (2,5 mg/den); maximální denní dávka ramiprilu je 10 mg;
- pokud je clearance kreatininu 30–60 ml/min, není nutno upravovat počáteční dávku (2,5 mg/den); maximální denní dávka ramiprilu je 5 mg;
- pokud je clearance kreatininu 10–30 ml/min, počáteční dávka je 1,25 mg/den a maximální denní dávka ramiprilu je 5 mg;
- u hemodialyzovaných hypertoniků: ramipril je mírně dialyzovatelný; počáteční dávka je 1,25 mg/den a maximální denní dávka je 5 mg; léčivý přípravek má být podán za několik hodin po provedení hemodialýzy.

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování amlodipinu.

Amlodipin není dialyzovatelný. Amlodipin se má dialyzovaným pacientům podávat se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

V případě poruchy funkce jater může být eliminace amlodipinu prodloužena. Přípravek se má podávat těmto pacientům se zvláštní opatrností, neboť doporučení pro přesné dávkování týkající se amlodipinu nebylo stanoveno (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce jater lze léčbu ramipilem zahájit pouze pod pečlivým lékařským dohledem, maximální denní dávka je 2,5 mg ramiprilu.

Tento léčivý přípravek neumožňuje podání 2,5mg dávky ramiprilu.

Přípravek Ramladio v síle ramiprilu 1,25 mg a 2,5 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem ramiprilu v síle 1,25 mg a 2,5 mg.

#### Starší pacienti

Starším pacientům je možné podávat obvyklé dávky amlodipinu, při zvyšování dávky se doporučuje opatrnost (viz bod 5.2).

Vzhledem k vyšší pravděpodobnosti nežádoucích účinků mají být počáteční dávky ramiprilu sníženy a následná titrace dávky má být postupná. Podávání přípravku Ramladio se nedoporučuje u velmi starých a křehkých pacientů.

#### Pediatrická populace

Přípravek Ramladio se nedoporučuje k použití u dětí a dospívajících do 18 let věku vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky se mají užívat perorálně jednou denně, každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Nesmí se kousat ani drtit. Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou.

### **4.3 Kontraindikace**

#### Vztahující se k ramiprilu:

- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru pro angiotensin II).
- Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální stenóza renální tepny anebo stenóza renální tepny v jediné funkční ledvině.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Ramipril se nesmí používat u pacientů s hypotenzí nebo v případě hemodynamicky nestabilních stavů.
- Souběžné užívání přípravku Ramladio s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Ramladio nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

#### Vztahující se k amlodipinu:

- Závažná hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce odtokové části levé komory (např. stenóza aorty vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

#### Vztahující se k ramiprilu/amlodipinu:

- Všechny kontraindikace vztahující se ke každé jednotlivé složce přípravku tak, jak jsou uvedeny výše, se vztahují i na fixní kombinaci ramiprilu/amlodipinu.
- Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné ACE inhibitory (angiotensin konvertujícího enzymu), deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Všechna upozornění vztahující se ke každé jednotlivé složce přípravku tak, jak jsou uvedena níže, se vztahují i na fixní kombinaci ramiprilu/amlodipinu.

#### Vztahující se k ramiprilu:

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Těhotenství

V těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory, jako je např. ramipril, ani antagonisty receptoru pro angiotensin II (AIIRA). Pokud se pokračující léčba ACE inhibitory/antagonisty AIIRA nepovažuje za nezbytnou, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství prokázáno, musí být léčba ACE inhibitory/antagonisty AIIRA okamžitě ukončena, a pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

#### Pacienti s vysokým rizikem hypotenze

- Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotensin-aldosteronovým systémem

U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotensin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku ACE inhibice, především pokud je ACE inhibitor nebo diuretikum jako doprovodná léčba podáván poprvé nebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.

U následujících pacientů je třeba předpokládat významnou aktivaci renin-angiotensin-aldosteronového systému a je zapotřebí lékařský dohled včetně sledování krevního tlaku:

- pacienti se závažnou hypertenzí.
- pacienti s dekompenzovaným městnavým srdečním selháním.
- pacienti s hemodynamicky významnou překážkou přítoku nebo odtoku v levé komoře (např. stenóza aortální nebo mitrální chlopně).
- pacienti s unilaterální stenózou renální tepny, přičemž druhá ledvina je funkční.
- pacienti, kteří mají nebo u nichž může vzniknout deplece tekutin nebo solí (včetně pacientů užívajících diuretika).
- pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem.
- pacienti podstupující velkou operaci nebo během anestezie látkami, které navozují hypotenzi.

Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolemii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko objemového přetížení).

#### Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

- Přechodné nebo trvalé selhávání srdce po infarktu myokardu.
- Pacienti s rizikem srdeční nebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze.

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

#### Starší pacienti

Viz bod 4.2.

#### Chirurgický výkon

Je-li to možné, doporučuje se ukončit léčbu inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, jako je ramipril, jeden den před operací.

#### Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledovány funkce ledvin a popřípadě upraveno dávkování. Zvláště důkladné sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko poruchy funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým srdečním selháním anebo po transplantaci ledviny.

#### Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen angioedém (viz bod 4.8).

V případě angioedému musí být ramipril vysazen.

Musí být ihned zahájena neodkladná lékařská pomoc. Pacient musí zůstat na pozorování nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U takových pacientů se objevily bolesti břicha (s nauzeou nebo se zvracením anebo bez těchto příznaků).

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce ramiprilu. Léčbu ramiprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

#### Anafylaktické reakce během desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergeny se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby ramiprilem.

#### Monitoring elektrolytů: hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byla pozorována hyperkalemie. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. K pacientům s rizikem hyperkalemie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, starší pacienti (více než 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem, pacienti užívající draselné soli, kalium šetřící diuretika a jiné léčivé látky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu) nebo stavy jako je dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. Jestliže je považováno souběžné užívání výše uvedených přípravků za potřebné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

#### Monitoring elektrolytů: hyponatremie

U některých pacientů léčených ramiprilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů, u nichž existuje riziko hyponatremie, se doporučuje pravidelně monitorovat hladinu sodíku v séru.

#### Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně byla pozorována neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anémie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. Častější kontroly jsou doporučeny v počáteční fázi léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří souběžně trpí kolagenózou (např. lupus erythematoses

nebo sklerodermie) a u všech pacientů léčených jinými léčivými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

#### Rozdíly mezi etniky

ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému u pacientů černošské populace v porovnání s ostatními.

Podobně jako další ACE inhibitory může být ramipril méně účinný při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci hypertenze s nízkou hladinou reninu v černošské populaci s hypertenzí.

#### Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Obvykle se jedná o neproduktivní, přetrvávající kašel a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnostiky kašle.

#### Vztahující se k amlodipinu:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

#### *Pacienti se srdečním selháním*

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třída NYHA III a IV) byla u pacientů léčených amlodipinem hlášena vyšší incidence plicního edému než u pacientů užívajících placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být podávány s opatrností pacientům s měštnavým srdečním selháním z důvodu možného zvýšení rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. Podávání amlodipinu proto má být zahájeno na spodní hranici dávkového rozpětí a je třeba opatrnosti při zahájení léčby i v případě zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné pomalé titrování dávky a pečlivé sledování.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba dávku zvyšovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U těchto pacientů lze použít amlodipin v normálním dávkování. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Vztahující se k ramiprilu:

#### Kontraindikované kombinace

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace, při použití některých vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány), a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou s dextran-sulfátem, z důvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Při léčbě tohoto typu je nutné uvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv. Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

#### Upozornění pro použití

*Soli draslíku, heparin, draslík šetrící diuretika a další léčivé látky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotensinu II, takrolimu, cyklosporinu):* Může se vyskytnout hyperkalemie,

proto se vyžaduje pečlivé sledování hladiny draslíku v séru. Při podávání ramiprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují hladinu sérového kaliumu, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace ramiprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena.

#### *Cyklosporin*

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

#### *Heparin*

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

*Antihypertenziva (např. diuretika) a jiné látky snižující krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* Je třeba očekávat zvýšení rizika hypotenze (viz bod 4.2 pro diuretika).

#### *Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenem*

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

*Vazopresorická sympatomimetika a další látky (např. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu:* Doporučuje se sledovat krevní tlak.

*Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky, které mohou měnit počet krvinek:* Zvýšená pravděpodobnost hematologických reakcí (viz bod 4.4).

*Soli lithia:* ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia zvýšena. Hladina lithia se musí monitorovat.

*Antidiabetika včetně insulinu:* Mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledovat glykemii.

*Nesteroidní antiflogistika (NSAID) a kyselina acetylsalicylová:* Je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku ramiprilu. Souběžné podávání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

*Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).*

#### Vztahující se k amlodipinu:

##### *Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin*

*Inhibitory CYP3A4:* Souběžné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

*Klarithromycin:* Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klarithromycin souběžně

s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Jestliže je amlodipin podáván souběžně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

*Induktory CYP3A4:* Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Souběžné podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

*Dantrolen (infuze):* U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je doporučeno se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu, jako je amlodipin.

#### *Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky*

Účinky amlodipinu na snížení krevního tlaku zesilují účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.

*Takrolimus:* Při souběžném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není úplně známý. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

*Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin):* inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

*Cyklosporin:* Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž bylo pozorováno variabilní zvýšení minimální koncentrace cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

*Simvastatin:* Souběžné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se samostatným simvastatinem. U pacientů užívajících amlodipin je denní dávka simvastatinu limitována 20 mg.

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Vzhledem k účinkům jednotlivých složek v tomto kombinovaném přípravku na těhotenství a kojení:

Přípravek Ramladio se nedoporučuje užívat v prvním trimestru těhotenství a je kontraindikován ve druhém a třetím trimestru těhotenství.

Přípravek Ramladio se nedoporučuje užívat během kojení. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení/ukončit kojení, či pokračovat v léčbě/ukončit léčbu přípravkem Ramladio, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

## Těhotenství

### Vztahující se k ramiprilu:

Nedoporučuje se užívat přípravek Ramladio v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4) a užívání přípravku ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pokud jde o riziko teratogenity, epidemiologický důkaz po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyl přesvědčivý, přesto malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitorem nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být pacientky plánující otěhotnění převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s ověřeným bezpečnostním profilem pro používání v těhotenství. Po zjištění těhotenství musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena, a pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že léčba ACE inhibitory během druhého a třetího trimestru těhotenství způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Dojde-li k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky. Novorozenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být důkladně sledováni kvůli možné hypotenzii, oligurii a hyperkalemii (viz také body 4.3 a 4.4).

### Vztahující se k amlodipinu:

Bezpečnost amlodipinu u těhotných žen nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě přináší větší riziko pro matku a plod.

## Kojení

### Vztahující se k ramiprilu:

Vzhledem k nedostatku informací o používání ramiprilu během kojení (viz bod 5.2) se ramipril nedoporučuje a je upřednostňována alternativní léčba s lépe prokázaným bezpečnostním profilem při kojení, a to hlavně v případě kojení novorozenců nebo předčasně narozených dětí.

### Vztahující se k amlodipinu:

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení/ukončit kojení, či pokračovat v léčbě/ukončit léčbu amlodipinem, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

## Fertilita

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii na potkanech byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samic (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Ramladio může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé nežádoucí účinky (např. příznaky sníženého krevního tlaku, jako je závrať, bolest hlavy, únava) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů).

Může k tomu dojít především na začátku léčby nebo při převádění z jiných léčivých přípravků. Je nutná opatrnost, zvláště na začátku léčby.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Součástí bezpečnostního profilu ramiprilu je výskyt přetrvávajícího suchého kašle a reakcí souvisejících s hypotenzí. Mezi závažné nežádoucí účinky patří cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, angioedém, hyperkalemie, porucha funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během léčby amlodipinem jsou somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je definována s použitím následující konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Během samostatné léčby ramipilem nebo amlodipinem byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Ramipril	Amlodipin
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Eozinofilie	
	Vzácné	Snížený počet leukocytů (včetně neutropenie nebo agranulocytózy), snížený počet erytrocytů, pokles hladiny hemoglobinu, snížený počet trombocytů	
	Velmi vzácné		Leukocytopenie, trombocytopenie
	Není známo	Selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anémie	
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné		Alergické reakce
	Není známo	Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšené hladiny antinukleárních protilátek	
Endokrinní poruchy	Není známo	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšená hladina draslíku v krvi	
	Méně časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu	
	Velmi vzácné		Hyperglykemie
	Není známo	Snížená hladina sodíku v krvi	
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Depresivní nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
	Vzácné	Stav zmatenosti	Zmatenost

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Ramipril	Amlodipin
	Není známo	Poruchy pozornosti	
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, závrať	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)
	Méně časté	Vertigo, parestezie, ageuzie, dysgeuzie	Tremor, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	Vzácné	Tremor, poruchy rovnováhy	
	Velmi vzácné		Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Mozková ischemie včetně ischemické mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, pálivý pocit, parosmie	Extrapyramidová porucha
Poruchy oka	Méně časté	Porucha zraku včetně rozmazaného vidění	Porucha zraku (včetně diplopie)
	Vzácné	Konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté		Tinitus
	Vzácné	Porucha sluchu, tinitus	
Srdeční poruchy	Časté		Palpitace
	Méně časté	Ischemie myokardu včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)
	Velmi vzácné		Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa	Zrudnutí
	Méně časté		Hypotenze
	Vzácné	Vaskulární stenóza, hypoperfuze, vaskulitida	
	Velmi vzácné		Vaskulitida
	Není známo	Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Dyspnoe
	Méně časté	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu, nazální překrvení	Kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zánět gastrointestinálního traktu, poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu či zácpy)
	Méně časté	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly	Zvracení, sucho v ústech

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Ramipril	Amlodipin
		velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené hladiny pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva, bolest horní poloviny břicha včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech	
	Vzácné	Glositida	
	Velmi vzácné		Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní
	Není známo	Aftózní stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	
	Vzácné	Cholestatická žloutenka, poškození jaterních buněk	
	Velmi vzácné		Hepatitida, žloutenka, zvýšení hladin jaterních enzymů*
	Není známo	Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, hlavně makulopapulární	
	Méně časté	Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; pruritus, hyperhidróza	Alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka
	Vzácné	Exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	
	Velmi vzácné	Fotosenzitivní reakce	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigus, zhoršení psoriázy, psoriatické dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a	Časté	Svalové spasmy, myalgie	Otok kotníků, svalové

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipin</b>
kosterní soustavy a pojivové tkáň			křeče
	Méně časté	Artralgie	Artralgie, myalgie, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zhoršení preexistující proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	Poruchy močení, noční pomočování, zvýšená četnost močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Přechodná erektilní impotence, snížení libida	Impotence, gynekomastie
	Není známo	Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté		Edém
	Časté	Bolest na hrudi, únava	Únava, astenie
	Méně časté	Pyrexie	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
	Vzácné	Astenie	
Vyšetření	Méně časté		Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

\*nejčastěji odpovídající cholestáze

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

Neexistují žádné informace o předávkování ramipilem/amlodipinem u lidí.

#### Vztahující se k ramiprilu:

Příznaky spojené s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat výraznou periferní vazodilataci (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardii, poruchy elektrolytů a selhání ledvin. Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba má být symptomatická a podpůrná. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa-1 adrenergických agonistů nebo podání angiotensinu II (angiotensinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou z krevního oběhu odstraňuje obtížně.

#### Vztahující se k amlodipinu:

U lidí jsou zkušenosti s úmyslným předávkováním omezené.

#### *Symptomy*

Dostupné údaje ukazují, že velké předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci

a pravděpodobně i reflexní tachykardií. Byla též hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná systémová hypotenze vedoucí až k šoku a fatálnímu konci.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

### *Léčba*

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně častého monitorování kardiorepiračních funkcí, elevaci končetin a pozorné sledování objemu cirkulujících tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinků blokády kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

V některých případech může být užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům až do 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje jeho absorpci.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza nemá větší význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09BB07

#### Ramipril

#### Mechanismus účinku

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotensin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a ve tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotensinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotensin II a štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotensinu II a inhibice štěpení bradykininu vede k vazodilataci.

Protože angiotensin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibitorem byla nižší u pacientů černé pleti (afrokaribská populace) s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u pacientů jiné barvy pleti.

#### *Farmakodynamické účinky*

#### *Antihypertenzní vlastnosti:*

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje bez kompenzatorního zvýšení srdeční frekvence.

U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku za 1 až 2 hodiny, maximálního účinku je obvykle dosaženo 3 až 6 hodin po jednorázovém perorálním podání. Antihypertenzní účinek po jednorázovém podání přetrvává obvykle 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuální léčbě ramiprilem je obvykle pozorován po 3 až

4 týdních. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek je setrvalý po dlouhodobém podávání trvajícím 2 roky.

Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Kardiovaskulární prevence:*

Byla provedena preventivní placebem kontrolovaná studie (studie HOPE), která zahrnovala více než 9 200 pacientů, jimž byl ke standardní léčbě přidáván ramipril. Do studie byli zařazeni pacienti se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění buď po aterotrombotickém kardiovaskulárním onemocnění (koronární nemoc, cévní mozková příhoda nebo onemocnění periferních cév v anamnéze), nebo s diabetem mellitem a nejméně ještě jedním přídatným rizikovým faktorem (prokázaná mikroalbuminurie, hypertenze, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízká hladina HDL cholesterolu anebo kouření cigaret).

Studie prokázala, že ramipril statisticky významně snižuje incidenci infarktu myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a cévní mozkové příhody, ať už se tato onemocnění vyskytují samostatně nebo v kombinaci (primárně kombinované příhody).

Tabulka 1. Studie HOPE: hlavní výsledky				
	Ramipril %	Placebo %	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota
Všichni pacienti	n=4 645	n=4 652		
Primárně kombinované příhody	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	<0,001
Infarkt myokardu	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	<0,001
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001
Cévní mozková příhoda	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
Sekundární cílové parametry				
Úmrtí z jakékoli příčiny	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
Potřeba revaskularizace	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
Hospitalizace kvůli nestabilní angině pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NS
Hospitalizace kvůli selhání srdce	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
Komplikace související s diabetem	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

Studie MICRO-HOPE, předdefinovaná podstudie studie HOPE, zkoumala účinek přidání 10 mg ramiprilu k současnému léčebnému režimu v porovnání s placebem u 3 577 pacientů ve věku  $\geq 55$  let (bez omezení horní hranice věku) s převahou pacientů s diabetem 2. typu (a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem), s normotenzí nebo hypertenzí.

Primární analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientů, kteří ve studii užívali ramipril, a u 149 (8,4 %) pacientů užívajících placebo se rozvinula zjevná nefropatie, což odpovídalo RRR 24 %; 95% CI [3-40],  $p=0,027$ .

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

## Amlodipin

### Mechanismus účinku

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) a inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela popsán, avšak je známo, že amlodipin snižuje celkový rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1) Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak snižuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přecerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence zůstává stabilní, snížení zatížení vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.

2) Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Důsledkem této dilatace je zvýšení přísunu kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními spasmami (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

U pacientů s hypertenzí podávání jedné dávky denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k náhlé hypotenzi.

Podání amlodipinu nebylo spojeno s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo změnami koncentrací lipidů v plazmě; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

### Použití u pacientů se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II-IV podle NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu při stanovení pomoci měření tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory či klinické symptomatologie.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů se srdečním selháním stupně III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory ACE nedošlo po podání amlodipinu ke

zvýšení rizika mortality nebo kombinace mortality a morbidit u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním III. a IV. stupně dle NYHA bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu srdeční, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s častějším hlášením plicního edému.

#### Studie hodnotící preventivní léčbu srdečního záchvatu (ALLHAT)

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), dvojitě zaslepená, randomizovaná, morbiditní-mortalitní studie sledovala srovnání léčby novějšími léčivými přípravky: amlodipin 2,5–10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopril 10–40 mg/den (ACE inhibitor), podávanými jako terapie první linie, s thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5–25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 či více let bylo randomizováno a následně sledováno průměrně po dobu 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiného dokumentovaného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (celkem 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory srdeční diagnostikované na EKG či echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních koronárních příhod či nefatálních infarktů myokardu. V tomto primárním sledovaném parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 95% CI [0,90–1,07] p=0,65. Mezi sekundárními cílovými parametry byla incidence srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině užívající amlodipin v porovnání se skupinou užívající chlortalidon (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38; 95% CI [1,25–1,52] p<0,001). Nicméně, nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem. RR 0,96 95% CI [0,89–1,02] p=0,20.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Ramipril

#### *Absorpce*

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy moče je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %. Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2–4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

#### *Distribuce*

Na sérové proteiny se váže přibližně 73 % ramiprilu a v případě ramiprilátu je to přibližně 56 %.

#### *Biotransformace*

Ramipril se téměř úplně metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazinu, kyselinu diketopiperazinovou a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

#### *Eliminace*

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami. Pokles plazmatické koncentrace ramiprilátu je vícefázový. Pro svou silnou saturovatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace

ramiprilátu 13–17 hodin po dávkách 5–10 mg a delší po nižších dávkách 1,25–2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturační kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snižena a renální clearance ramiprilátu proporcčně souvisí s clearance kreatininu. To má za následek zvýšenou plazmatickou koncentraci ramiprilátu, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)*

U pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatické hladiny ramiprilu byly u těchto pacientů zvýšené. Maximální koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od pacientů s normální funkcí jater.

#### *Kojení*

Při jednorázové perorální dávce 10 mg ramiprilu je množství v mateřském mléce nedetekovatelné. Účinek opakovaných dávek však není znám.

### Amlodipin

#### *Absorpce, distribuce a vazba na bílkoviny v plazmě*

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře absorbován s dosažením vrcholové plazmatické koncentrace za 6–12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64–80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plazmatické bílkoviny.

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

#### *Biotransformace/eliminace*

Terminální plazmatický eliminační poločas činí přibližně 35–50 hodin a je při dávkování jednou denně konzistentní. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a ze 60 % ve formě metabolitů.

#### *Použití u poruchy funkce jater*

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a nárůst AUC o přibližně 40–60 %.

#### *Použití u starších pacientů*

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších subjektů obdobná. Clearance amlodipinu se snižuje, což má za následek zvýšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Ramipril

Po perorálním podání hlodavcům a psům nevykázal ramipril schopnost vyvolat akutní toxicitu.

Studie s chronickým perorálním podáváním byly prováděny na potkanech, psech a opicích. U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plazmatických elektrolytů a změny krevního obrazu.

V důsledku farmakodynamické aktivity ramiprilu bylo zaznamenáno výrazné zvětšení juxtaglomerulárního aparátu u psa a opice od denních dávek 250 mg/kg/den. Potkani tolerovali denní dávky 2 mg/kg/den, psi 2,5 mg/kg/den a opice 8 mg/kg/den bez škodlivých účinků. Toxikologické studie reprodukce u potkana, králíka a opice neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti.

Fertilita nebyla zhoršená u samců ani u samic potkanů.

Podání ramiprilu samicím potkanů ve fetálním období a v období kojení způsobilo nevratné poškození

ledvin (dilatace ledvinné pánvičky) u mláďat při denních dávkách 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo vyšších.

Rozsáhlé testování mutagenity s použitím několika testovacích systémů neprokázalo mutagenní ani genotoxické vlastnosti ramiprilu. U velmi mladých potkanů bylo pozorováno při jedné dávce ramiprilu nevratné poškození ledvin.

### Amlodipin

#### *Reprodukční toxikologie:*

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50× vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

#### *Porucha fertility:*

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8×\* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>).

V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

#### *Kancerogeneze, mutogeneze:*

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná\* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky související s lékem jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

\*Při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Hypromelosa 6cP

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát (E 470b)

#### Tobolka

*Tvrde tobolky 5 mg/5 mg a tvrdé tobolky 10 mg/5 mg*

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Želatína

Černý potiskový inkoust (šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), černý oxid železitý (E 172))

*Tvrde tobolky 5 mg/10 mg*

Oxid titaničitý (E 171)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Želatina  
Černý potiskový inkoust (šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), černý oxid železitý (E 172))

*Tvrdé tobolky 10 mg/10 mg*  
Oxid titaničitý (E 171)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Želatina  
Bílý potiskový inkoust (šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525), oxid titaničitý (E 171))

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (OPA/Al/PVC//Al fólie): 30, 50, 60, 90 a 100 tvrdých tobolek, v krabičce.

Jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC//Al fólie): 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1, 90 × 1 a 100 × 1 tvrdá tobolka, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Ramladio 5 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/569/16-C  
Ramladio 5 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/570/16-C  
Ramladio 10 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/571/16-C  
Ramladio 10 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/572/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 10. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 10. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 9. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).