

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).
Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/10 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg ramiprilu a 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/10 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg ramiprilu a 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/5 mg

Tvrdé želatinové světle modré tobolky, obsahující bílý až téměř bílý prášek nebo mírně zhutněné aglomeráty; velikost tobolek – č. 3 (přibližně 16 mm na délku).

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/10 mg

Tvrdé želatinové tobolky s bílým tělem a modrým víčkem, obsahující bílý až téměř bílý prášek nebo mírně zhutněné aglomeráty; velikost tobolek – č. 1 (přibližně 19 mm na délku).

Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/5 mg

Tvrdé želatinové tobolky s bílým tělem a bílým víčkem, obsahující bílý až téměř bílý prášek nebo mírně zhutněné aglomeráty; velikost tobolek – č. 1 (přibližně 19 mm na délku).

Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/10 mg

Tvrdé želatinové modré tobolky, obsahující bílý až téměř bílý prášek nebo mírně zhutněné aglomeráty; velikost tobolek – č. 1 (přibližně 19 mm na délku).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ramipril/Amlodipine Vale je indikován k léčbě hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů, kteří byli adekvátně kontrolováni jednotlivými přípravky podávanými souběžně ve stejné dávce jako jsou v kombinaci, ale jako samostatné léčivé přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je jedna tobolka příslušné síly denně.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciační terapii.

Pokud je nutná úprava dávkování, lze změnit dávku přípravku Ramipril/Amlodipine Vale nebo lze zvážit individuální titraci složek v jakékoli kombinaci.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti léčení diuretiky

Je doporučena opatrnost, neboť u těchto pacientů se může vyskytnout deplece tekutin a/nebo solí. Je třeba monitorovat renální funkce a hladinu draslíku v séru (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater lze léčbu ramiprilem zahájit pouze pod pečlivým lékařským dohledem a maximální denní dávka činí 2,5 mg ramiprilu. Dávky 2,5 mg ramiprilu nelze dosáhnout užitím tohoto produktu.

V případě poruchy funkce jater může dojít k prodloužení eliminace amlodipinu. Přesná dávkovací doporučení týkající se amlodipinu nebyla stanovena, léčivý přípravek je však u těchto pacientů třeba podávat se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin:

Za účelem stanovení optimální iniciační a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávka pro pacienta upravena individuálně samostatnou titrací dávek ramiprilu a amlodipinu (detailní informace viz SmPC jednotlivých monokomponentních přípravků). Přípravek Ramipril/Amlodipine Vale se doporučuje pouze u pacientů, kteří byli převedeni na 5 mg ramiprilu coby optimální udržovací dávka během titrace dávky ramiprilu.

Denní dávku ramiprilu u pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba stanovit na základě clearance kreatininu:

- pokud je clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není nutná úprava iniciační dávky (2,5 mg/den); maximální denní dávka je 10 mg;
- pokud je clearance kreatininu mezi 30-60 ml/min, není nutná úprava iniciační dávky (2,5 mg/denně); maximální denní dávka je 5 mg;
- pokud je clearance kreatininu mezi 10-30 ml/min, iniciační dávka je 1,25 mg/den a maximální denní dávka je 5 mg;
- u hemodialyzovaných pacientů s hypertenzí: ramipril je mírně dialyzovatelný; iniciační dávka je 1,25 mg/den a maximální dávka je 5 mg; léčivý přípravek má být podán několik hodin po provedení hemodialýzy.

Amlodipin není dialyzovatelný. Amlodipin je proto třeba podávat u dialyzovaných pacientů se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

Během léčby přípravkem Ramipril/Amlodipine Vale je třeba monitorovat renální funkce a hladinu draslíku v séru. V případě zhoršení renálních funkcí je třeba podávání přípravku Ramipril/Amlodipine Vale ukončit a jeho složky mají být podávány samostatně v adekvátně upravených dávkách.

Starší pacienti

Z důvodu vyšší pravděpodobnosti nežádoucích účinků mají být iniciační dávky nižší a následná titrace dávky pozvolnější. U velmi starých a slabých pacientů se přípravek Ramipril/Amlodipine Vale nedoporučuje.

U starších pacientů je možné podávat obvyklé dávky amlodipinu, během titrace dávky se však doporučuje opatrnost (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Ramipril/Amlodipine Vale se nedoporučuje k použití u dětí a dospívajících do 18 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

V současnosti dostupná data pro ramipril a amlodipin jsou popsána v bodech 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, avšak na jejich základě nelze stanovit konkrétní doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Ramipril/Amlodipine Vale je určen k perorálnímu podání.

Přípravek Ramipril/Amlodipine Vale má být užíván jednou denně, ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla. Tobolky se nesmí žvýkat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

Vztahující se k přípravku Ramipril/Amlodipine Vale

- Hypersenzitivita na léčivé látky, dihydropyridiny, ACE inhibitory nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Vztahující se k ramiprilu:

- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitoru nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRA))
- Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5)
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie anebo stenóza renální arterie v jediné funkční ledvině
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Ramipril nesmí být používán u pacientů s hypotenzí nebo s hemodynamicky nestabilními stavy
- Souběžné užívání přípravku Ramipril/Amlodipine Vale s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání během terapie sakubitrilem/valsartanem. Ramipril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz také 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.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vztahující se k ramiprilu:

Zvláštní skupiny pacientů

- *Těhotenství:*

Léčba ACE inhibitory, jako je ramipril, nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory nepovažuje za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnět změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázanou bezpečností pro používání v těhotenství. Jestliže je těhotenství prokázáno, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena, a pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

- *Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze*

- *Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem*

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

Značnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému lze očekávat a je nutný lékařský dohled včetně sledování krevního tlaku například u:

- pacientů se závažnou hypertenzí
 - pacientů s dekompenzovaným městnavým selháním srdce
 - pacientů s hemodynamicky významnou překážkou přítoku nebo odtoku v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
 - pacientů s unilaterální renální arteriální stenózou s druhou funkční ledvinou
 - pacientů, kteří mají nebo u nichž může vzniknout deplece tekutin nebo solí (včetně pacientů užívajících diuretika)
 - pacientů s cirhózou jater a/nebo s ascitem
 - pacientů podstupující velkou operaci nebo během anestézie látkami, které navozují hypotenzi.
- Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolémii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko objemového přeplnění).

- *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.

Operace

Tam, kde je to možné, se doporučuje ukončit léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, jako je ramipril, jeden den před operací.

Sledování renálních funkcí

Před zahájením a během léčby, zvláště v počátečních týdnech léčby, je třeba sledovat renální funkce a případě upraveno dávkování. Zvláště důkladné sledování se vyžaduje u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Existuje riziko zhoršení funkce ledvin, především u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo po transplantaci ledviny.

Hypersenzitivita/Angioedém

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

V případě angioedému musí být léčba ramiprilem ukončena.

Pacient musí být okamžitě léčen na pohotovosti. Pacient zde 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 (viz bod 4.8) byl hlášen intestinální angioedém.

U pacientů se projevil bolestmi břicha (s nauzeou nebo se zvracením nebo bez těchto příznaků).

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčba sakubitrilem/valsartanem nesmí být zahájena 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 racekadotriem, 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) (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 alergenů se během ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby ramipilem.

Hyperkalémie

ACE inhibitory mohou způsobit hyperkalémii, protože inhibují uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není tento účinek obvykle významný. Avšak u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhrad soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol, známý také jako trimethoprim/sulfamethoxazol, a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu, u pacientů starších 70 let, u pacientů s nekontrolovaným diabetem mellitem nebo u pacientů užívajících jiné léčivé látky spojené se zvýšením draslíku v séru nebo u stavů jako je dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza, se může vyskytnout hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů pro angiotenzin by měly být u pacientů užívajících ACE inhibitory používány s opatrností a je třeba sledovat hladinu draslíku v séru a funkci ledvin (viz bod 4.5).

Hyponatrémie

U některých pacientů léčených ramipilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatrémie. U starších pacientů a pacientů, u nichž existuje riziko hyponatrémie, je doporučeno pravidelně sledovat hladinu sodíku v séru.

Neutropénie/agranulocytóza

Vzácně se vyskytly neutropénie/agranulocytóza, stejně jako trombocytopenie a anémie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit možnou leukopénii. Častější sledování je doporučeno v počáteční fázi léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenové onemocnění (např. lupus erythematosus nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými 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 černé pleti v porovnání s ostatními. Stejně jako u jiných ACE inhibitorů, 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. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající a mizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin 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 angiotenzin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Vztahující se k amlodipinu:

Hypertenzní krize

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Srdeční selhání

Blokátory kalciových kanálů mají být obecně u pacientů se srdečním selháním používány s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl ve skupině pacientů léčených amlodipinem hlášen vyšší výskyt plicního edému ve srovnání se skupinou užívající placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností, jelikož mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

Porucha funkce jater

Poločas amlodipinu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší; doporučené dávkování nebylo dosud stanoveno. Podávání amlodipinu má být proto zahájeno na spodní hranici dávkového rozpětí a je třeba opatrnosti jak na začátku léčby, tak při zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutná pomalá titrace dávky a pečlivé sledování.

Starší pacienti

U starších pacientů je třeba opatrnosti při zvyšování dávky (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Amlodipin lze u těchto pacientů používat v běžných dávkách. 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 je např. dialýza nebo hemofiltrace při použití určitých 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). Pokud je nutná léčba tohoto typu, je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

Souběžné užívání ACE inhibitorů se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Opatření pro použití

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu

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

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium:

Přestože hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, u některých pacientů se může při léčbě ramiprilem objevit hyperkalémie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při souběžném podávání ramiprilu s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je

třeba dbát opatrnosti, jelikož o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Zvýšený výskyt hyperkalemie byl pozorován u pacientů užívajících inhibitory ACE a trimetoprim nebo trimethoprim v kombinaci s fixní dávkou sulfamethoxazolu (kotrimoxazolu). Kombinace ramiprilu s výše zmíněnými přípravky proto není doporučena. Pokud je souběžné podávání indikováno, je třeba přípravky podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin: Při souběžném užívání ACE inhibitorů s cyklosporinem se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin: Při souběžném užívání ACE inhibitorů s heparinem se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Další léčivé látky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, takrolimu): Může se vyskytnout hyperkalémie, proto se vyžaduje pečlivé sledování hladiny draslíku v séru.

Antihypertenziva (např. diuretika) a jiné látky, které mohou snižovat 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).

Vasopresorická 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 vyšší. Hladiny lithia musí být sledovány.

Antidiabetika včetně inzulínu: Mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledovat hladinu glukózy v krvi.

Nesteroidní antiflogistika a kyselina acetylsalicylová: Je třeba očekávat snížení antihypertenzního účinku ramiprilu. Souběžné podávání ACE inhibitorů a NSAID může navíc vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení kalémie.

mTOR inhibitory, racekadotril, vildagliptin: 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 použití amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může výrazně zvýšit expozici amlodipinu. Klinický projev těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné klinické sledování a úprava dávky.

Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů, kterým je klarithromycin podáván souběžně s amlodipinem, existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván souběžně s klarithromycinem, doporučuje se pacienty pečlivě sledovat.

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

Souběžné podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, jelikož u některých pacientů může vést ke zvýšení biologické dostupnosti vedoucí k zesílení účinku na snížení krevního tlaku.

Dantrolen (infusion): U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie 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

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku zesiluje účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.

Takrolimus: Při souběžném užívání takrolimu a amlodipinu existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při souběžném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladinu takrolimu v krvi a případně upravit dávkování takrolimu.

Cyklosporin: U zdravých dobrovolníků nebo jiných skupin pacientů nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí cyklosporinu a amlodipinu s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, kde byl pozorován variabilní nárůst minimálních koncentrací cyklosporinu (průměr 0 - 40 %). U pacientů po transplantaci ledvin užívajících amlodipin je třeba zvážit sledování hladin cyklosporinu a v případě potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin: Při souběžném podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu došlo k 77% nárůstu expozice simvastatinu ve srovnání s podáváním samotného simvastatinu. Pro pacienty užívající amlodipin je limitní dávka simvastatinu 20 mg denně.

V klinických interakčních studiích neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

Inhibitory mTOR: Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném užívání inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Vztahující se k ramiprilu:

Užívání ACE inhibitorů se nedoporučuje v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Užívání ACE inhibitorů je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).
--

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou jednotné, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být pacientky, které plánují otěhotnět, převedeny na alternativní antihypertenzní léčbu s lépe ověřeným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Pokud je zjištěno těhotenství, je nutno podávání ACE inhibitorů okamžitě ukončit a v případě potřeby je nahradit alternativní léčbou.

Expozice ACE inhibitorům podávaným během druhého a třetího trimestru těhotenství způsobuje fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii). (Viz také bod 5.3) Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a

lebky. Děti, jejichž matky užívaly v těhotenství ACE inhibitory, je třeba pečlivě sledovat pro možnou hypotenzi (viz 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 amlodipinu pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Použití v těhotenství se doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení:

Vztahující se k ramiprilu:

Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné dostatečné údaje pro podávání ramiprilu během kojení (viz bod 5.2), ramipril se během kojení nedoporučuje a doporučuje se použít vhodnější alternativní léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Vztahující se k amlodipinu:

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, je odhadováno v interkvartilovém rozpětí 3 – 7 %, s maximem 15 %. 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:

Vztahující se k amlodipinu:

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ramipril/Amlodipine Vale může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou, vyčerpaností nebo nauzeou, schopnost soustředění a reakce může být narušena. Opatrnost se doporučuje zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány při použití samotného ramiprilu nebo amlodipinu se mohou potenciálně vyskytnout i u přípravku Ramipril/Amlodipine Vale.

Odhadovaná frekvence nežádoucích účinků je seřazena dle následující konvence: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Ramipril	Amlodipin
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Eozinofilie	
	Vzácné	Snížený počet bílých krvinek (včetně neutropenie nebo agranulocytózy), snížený počet	

		červených krvinek, pokles hladiny hemoglobinu, snížený počet krevních destiček	
	Velmi vzácné		Leukopenie, trombocytopenie
	Není známo	Selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anemie	
Endokrinní poruchy	Není známo	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšené antinukleární protilátky	
	Velmi vzácné		Alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšená hladina draslíku v krvi	
	Méně časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu	
	Velmi vzácné		Hyperglykémie
	Není známo	Snížená hladina sodíku v krvi	
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Depresivní nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	Insomnie, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
	Vzácné	Stav zmatenosti	Zmatenost
	Není známo	Poruchy pozornosti	
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, závrať	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména na počátku léčby)
	Méně časté	Vertigo, parestézie, ztráta chuti, porucha vnímání chuti	Synkopa, tremor, porucha vnímání chuti, hypestezie, parestezie
	Vzácné	Tremor, poruchy rovnováhy	
	Velmi vzácné		Hypertonie, periferní neuropatie. Ve výjimečných případech byl hlášen extrapyramiový syndrom.
	Není známo	Mozková ischemie včetně ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní	Extrapyramidová porucha

		ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálení, parosmie	
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	
	Velmi vzácné		Infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa	Zrudnutí
	Méně časté		Zrudnutí
	Vzácné	Vaskulární stenóza, hypoperfuze, vaskulitida	Hypotenze
	Velmi vzácné		Vaskulitida
	Není známo	Raynaudův syndrom	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Neproductivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	
	Méně časté	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu, nosní kongesce	Dyspnoe, rinitida
	Velmi vzácné		Kašel
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální zánět, zažívací obtíže, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	Bolesti břicha, nauzea
	Méně časté	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly velmi	Zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice

		výjimečně hlášeny případy s fatálním výsledkem), zvýšené hladiny pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva, bolest v horní části břicha včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech	(včetně průjmu a zácpy), 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 a zvýšené hodnoty jaterních enzymů (většinou v souladu s cholestázou)
	Není známo	Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním výsledkem)	
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, změny zbarvení kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém
	Vzácné	Exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	
	Velmi vzácné	Fotosenzitivní reakce	Angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivní reakce
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom,	Toxická epidermální nekrolýza

		erythema multiforme, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatiformní dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spasmy, myalgie	Otoky kotníků
	Méně časté	Artralgie	Artralgie, myalgie, svalové křeče, bolesti 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, nycturie, polyurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Přechodná erektilní impotence, snížené libido	Impotence, gynekomastie
	Není známo	Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest na hrudi, únava	Edém, únava,
	Méně časté	Pyrexie	Bolest na hrudi, astenie, bolest, malátnost
	Vzácné	Astenie	
Vyšetření	Méně časté		Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

Pediatriká populace

Bezpečnost ramiprilu byla sledována u 325 dětí a dospívajících, ve věku 2 - 16 let v rámci 2 klinických studií. Zatímco povaha a závažnost nežádoucích účinků jsou podobné jako u dospělých, frekvence následujících je vyšší u dětí:

- Tachykardie, nosní kongesce a rinitida, „časté“ (tj. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pediatriké a „méně časté“ (tj. $\geq 1/1,000$ až $< 1/100$) u dospělé populace.
- Konjunktivitida „časté“ (tj. $\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pediatriké, zatímco „vzácné“ (tj. $\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$) u dospělé populace.
- Tremor a kopřivka „méně časté“ (tj. $\geq 1/1,000$ až $< 1/100$) u pediatriké populace zatímco „vzácné“ (tj. $\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$) u dospělé populace.

Celkový bezpečnostní profil ramiprilu u pediatrikých pacientů se významně neliší od bezpečnostního profilu u dospělých.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Vztahující se k ramiprilu:

Příznaky:

Příznaky spojené s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat výraznou periferní vazodilataci (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardii, poruchy elektrolytů a selhání ledvin.

Léčba:

Pacienta je třeba důkladně monitorovat a léčba má být podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa1-adrenergických agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou obtížně odstraňuje z krevního oběhu.

Vztahující se k amlodipinu

Zkušenosti se záměrným předávkováním u lidí jsou pro ramipril omezené.

Příznaky:

Dostupné údaje pro amlodipin naznačují, že velké předávkování může vyvolat rozsáhlou periferní vasodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Hlášena byla významná a pravděpodobně dlouhodobá systémová hypotenze až šok, a dokonce i šok s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, přičemž se může projevit s opožděným nástupem (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 kardiiovaskulárních funkcí včetně častého sledování funkce srdce a respiračního systému, zvednutí končetin a kontroly cirkulujícího objemu tekutin a výdeje moči.

K obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku může napomoci některá z vasokonstrikčních látek, pokud není jejich použití kontraindikováno. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

V některých případech může být přínosný výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje rychlost absorpce amlodipinu. Jelikož se amlodipin ve značné míře váže na proteiny krevní plazmy, dialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, kombinace; ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09BB07

Mechanismus účinku ramiprilu:

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidyl-karboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a v tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a zároveň štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice štěpení bradykininu vedou k vazodilataci.

Jelikož angiotenzin II také stimuluje 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

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferního arteriálního odporu. Obvykle nedochází k velkým změnám v průtoku plazmy ledvinami a v rychlosti glomerulární filtrace. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje bez kompenzatorního vzestupu tepové frekvence.

U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin. Maximálního účinku jednorázové dávky je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek jednorázové dávky obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobém podávání po dobu 2 let.

Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný rebound vzestup krevního tlaku.

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 angiotenzin 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.

Tyto studie neprokázaly žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, zatímco v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k jejich podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí být u pacientů s diabetickou nefropatií užívány 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 receptoru pro angiotenzin 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 účinků. 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 (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Mechanismus účinku amlodipinu:

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů ze skupiny dihydropyridinů (blokátorem pomalých kalciových kanálů neboli antagonistou kalciových iontů) a inhibuje transmembránový přestup kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cév.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu spočívá v jeho přímém relaxačním účinku na hladké svalstvo cév. Přesný mechanismus, kterým amlodipin zmírňuje anginu pectoris, nebyl plně objasněn, avšak celkovou ischemickou zátěž snižuje amlodipin následujícími dvěma účinky:

- Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tím snižuje celkový periferní odpor (afterload), proti kterému srdce pracuje. Jelikož srdeční frekvence zůstává stabilní, toto odlehčení srdce snižuje spotřebu energie myokardem a potřebu kyslíku.
- Mechanismus účinku amlodipinu pravděpodobně zahrnuje také dilataci hlavních koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak v ischemických oblastech. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku myokardiem u pacientů se spasmu koronárních tepen (Prinzmetalova nebo variantní angina pectoris).

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu celých 24 hodin. Díky pomalému nástupu účinku nedochází po podání amlodipinu k akutní hypotenzii.

U pacientů s anginou pectoris prodlužuje podávání amlodipinu jednou denně celkovou dobu fyzické zátěže, dobu do nástupu anginy pectoris a dobu do deprese segmentu ST o 1 mm a snižuje jak frekvenci záchvatů anginy pectoris, tak i spotřebu tablet glyceryltrinitrátu.

Amlodipin nebyl spojován s žádným nežádoucím metabolickým účinkem ani se změnami lipidů v plazmě a je vhodný k použití u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 1997 pacienty; studie CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Z těchto pacientů bylo 663 léčeno amlodipinem 5-10 mg, 673 pacientů enalaprilem 10-20 mg a 655 pacientům bylo podáváno placebo, a to vedle standardní léčby statiny, beta-blokátory, diuretiky a aspirinem, po dobu 2 let. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem byla u pacientů s ICHS spojena s menším počtem hospitalizací pro anginu pectoris a revaskularizačních zákroků.

Tabulka 1. Výskyt významných klinických výsledků ze studie CAMELOT

Výsledky	Míra kardiovaskulárních příhod, č. (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	poměr rizik (95% CI)	p-hodnota
Primární cílový parametr nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Jednotlivé složky					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizace kvůli angině pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizace kvůli CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nově vzniklé periferní cévní onemocnění	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: CHF, chronické srdeční selhání; CI, interval spolehlivosti; MI, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka.

Použití u pacientů se srdečním selháním:

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

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE), navržená pro hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy III–IV podle klasifikace NYHA a užívajících digoxin, diuretika a inhibitory ACE, ukázala, že podání amlodipinu nevedlo ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbiditu u pacientů se srdečním selháním.

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

Studie léčby v prevenci infarktu myokardu (ALLHAT):

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie morbiditu a mortality ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), sledovala srovnání léčby novějšími léky: amlodipin 2,5-10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopril 10-40 mg/den (ACE inhibitor) jako léčba první volby proti léčbě thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5-25 mg/den v léčbě mírné až středně závažné hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a více bylo randomizováno a následně sledováno průměrně 4,9 roku. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze > 6 měsíců před vstupem do studie, nebo jiné dokumentované aterosklerotické onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 3,5 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovanou na EKG či echokardiografií (20,9 %), současné kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních příhod ICHS či nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném parametru nebyl statisticky 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]. Nebyl však zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem, RR 0,96 [95 % CI (0,89-1,02), p=0,20].

Pediatrická populace

Vztahující se k ramiprilu

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii zahrnující 244 pediatrických pacientů s hypertenzí (73 % s primární hypertenzí) ve věku 6-16 let dostávali pacienti buď nízkou, střední nebo vysokou dávku ramiprilu pro dosažení plazmatické koncentrace ramiprilátu odpovídající rozmezí dávek u dospělých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg dle tělesné hmotnosti. Na konci 4. týdne byl ramipril neúčinný v cílovém parametru snížení systolického krevního tlaku, ale při nejvyšší dávce snížil diastolický krevní tlak. Střední i vysoká dávka ramiprilu vykazaly významné snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku u dětí s potvrzenou hypertenzí.

Tento účinek nebylo možné pozorovat během 4týdenní dávku zvyšující, randomizované, dvojitě zaslepené studie u 218 pediatrických pacientů ve věku mezi 6-16 let (75 % s primární hypertenzí), kdy jak diastolický, tak systolický krevní tlak vykazaly nízký rebound fenomén, ale statisticky nevýznamný návrat k základní hodnotě, při všech třech velikostech zkoušené dávky [nízká dávka (0,625 mg – 2,5 mg), střední dávka (2,5 mg – 10 mg) nebo vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] v závislosti na tělesné hmotnosti. U studované pediatrické populace nevykázal ramipril lineární odpověď na dávku.

Vztahující se k amlodipinu

Ve studii zahrnující 268 dětí ve věku 6-17 let s převážně sekundární hypertenzí bylo prokázáno, že při porovnání dávky amlodipinu 2,5 mg a 5 mg s placebem snižovaly obě dávky systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný. Dlouhodobý účinek amlodipinu na růst, dospívání a celkový rozvoj nebyl studován. Dlouhodobý účinek léčby amlodipinem v dětství na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti nebyla rovněž vyhodnocena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vztahující se k ramiprilu

Absorpce

Po perorálním podání se ramipril rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy moči 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 za 2–4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Distribuce

Vazba ramiprilu na proteiny krevní plazmy je přibližně 73 % a u ramiprilátu 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 pomalou disociaci z enzymu vyzuje ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fází při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po opakovaných 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 saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

Kojení

Při jednorázové perorální dávce 10 mg ramiprilu je hladina ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléku nedetekovatelná. Účinek opakovaných dávek však není znám.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snižena, a renální clearance ramiprilátu proporčně souvisí s clearance kreatininu. To má za následek zvýšenou koncentraci ramiprilátu v plazmě, 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 hladina ramiprilu v plazmě je u těchto pacientů zvýšená. Maximální koncentrace ramiprilátu se však u těchto pacientů neliší od koncentrací u pacientů s normální funkcí jater.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil ramiprilu byl studován u 30 pediatrických pacientů s hypertenzí, ve věku 2 - 16 let, s tělesnou hmotností > 10 kg. Po podání dávek 0,05 až 0,2 mg/kg se ramipril rychle a rozsáhle

metabolizoval na ramiprilát. Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu bylo dosaženo během 2-3 hodin. Clearance ramiprilátu vysoce korelovala s logaritmem tělesné hmotnosti ($p < 0,01$) a dávkou ($p < 0,001$). Clearance i distribuční objem se zvyšoval se zvyšujícím se věkem dětí u každé dávkové skupiny.

Dávka 0,05 mg/kg u dětí dosahovala srovnatelné úrovně expozice jako u dospělých léčených ramipilem v dávce 5 mg. Při dávce 0,2 mg/kg byla u dětí úroveň expozice vyšší, než odpovídá maximální doporučené dávce 10 mg na den u dospělých.

Vztahující se k amlodipinu

Absorpce:

Po perorálním podání je amlodipin dobře absorbován a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 6–12 hodin. Absolutní biologická dostupnost byla odhadnuta na 64 až 80 %. Přítomnost potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Distribuce:

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je vázáno na proteiny krevní plazmy. Plazmatických hladin amlodipinu v ustáleném stavu je dosaženo po 7 až 8 dnech po sobě jdoucího denního dávkování.

Biotransformace/Eliminace:

Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity prostřednictvím jaterního metabolismu, močí se vylučuje z 10 % v podobě nezměněné substance a ze 60 % ve formě metabolitů. Eliminace z plazmy je dvoufázová a terminální plazmatický eliminační poločas je přibližně 35–50 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater:

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezená data. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a zvýšení AUC o přibližně 40-60 %.

Starší pacienti:

Doba potřebná k dosažení maximálních plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších pacientů obdobná jako u mladších osob. Clearance amlodipinu se snižuje, a tím dochází ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu u starších pacientů. Zvýšení AUC a eliminačního poločasu u pacientů s městnavým srdečním selháním odpovídalo očekávaným hodnotám v této věkové skupině pacientů.

Použití u dětí

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 hypertenzních dětí ve věku 1 až 17 let (z toho 34 pacientů bylo ve věku 6 až 12 let a 28 pacientů ve věku 13 až 17 let), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, buď v jedné či dvou denních dávkách. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících od 13 do 17 let byla typická hodnota perorální clearance (CL/F) 22,5, resp. 27,4 l/h u chlapců, a 16,4 resp. 21,3 l/h u dívek. Mezi jedinci byla pozorována velká variabilita v expozici amlodipinu. Údaje hlášené u dětí mladších 6 let jsou omezené.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vztahující se k ramiprilu

Po perorálním podání ramiprilu nebyla prokázána u hlodavců ani psů akutní toxicita.

Studie zahrnující chronické perorální podávání byly prováděny na potkanech, psech a opicích.

U těchto 3 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.

Studie reprodukční toxicity u potkana, králíka a opice neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti. Fertilita nebyla zhoršená u samic ani u samců potkanů.

Podání ramiprilu samicím potkanů ve fetálním období a v období laktace 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 po podání jednorázové dávky ramiprilu nevratné poškození ledvin.

Vztahující se k amlodipinu

Reprodukční toxikologie

Studie reprodukční toxicity u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené v mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dnů a samice po dobu 14 dnů před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka - 10 mg na základě konceptu mg/m²). V jiné studii na potkanech, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovených v mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií i počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogenita, mutagenita

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let, v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly dávkám 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyl prokázán žádný důkaz o kancerogenitě. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná*, než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě konceptu mg/m²), 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 chromosomální úrovni.

*Při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Mikrokryсталická celulóza

Hypromelóza

Krosповidon (typ B)

Glycerol-dibehenát

Obal tobolky:

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Indigokarmín (E 132) (pouze pro síly 5/5, 5/10 a 10/10)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/OPA/Al/PVC blistry.
28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tobolek v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/215/24-C
Ramipril/Amlodipine Vale 5 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/216/24-C
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/5 mg tvrdé tobolky: 58/217/24-C
Ramipril/Amlodipine Vale 10 mg/10 mg tvrdé tobolky: 58/218/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 3. 2026