

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tamayra 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly

Tamayra 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tamayra 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg ramiprilu a amlodipíniumbesilát zodpovedajúci 5 mg amlodipínu.

Tamayra 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg ramiprilu a amlodipíniumbesilát zodpovedajúci 5 mg amlodipínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tamayra 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly:

Tvrdá želatínová kapsula, veľkosť 1, s nepriehľadným ružovým viečkom a nepriehľadným bielym telom. Obsah kapsúl: biely až takmer biely prášok.

Tamayra 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly:

Tvrdá želatínová kapsula, veľkosť 1, s nepriehľadným tmavoružovým viečkom a nepriehľadným bielym telom. Obsah kapsúl: biely až takmer biely prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Fixná kombinácia je indikovaná na liečbu hypertenzie ako substitučná liečba u dospelých pacientov, u ktorých je krvný tlak dostatočne kontrolovaný ramiprilom a amlodipínom podávaných súbežne v rovnakých dávkach, ale ako samostatné lieky.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Tamayra sa nemá používať na začatie liečby hypertenzie. Dávkovanie každej zložky má byť individuálne, v závislosti od profilu pacienta a kontroly krvného tlaku.

Ak je potrebné prispôbiť dávkovanie, dávkovací režim má byť najskôr individuálne stanovený za použitia jednotlivých zložiek ramiprilu a amlodipínu a po stabilizácii môže byť zmenený na Tamayru.

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula denne. Maximálna denná dávka je 1 kapsula 10 mg/10 mg.

Tento liek nie je k dispozícii v 10 mg/10 mg sile, avšak sila môže byť dostupná od iných držiteľov rozhodnutia o registrácii lieku.

##### Osobitné skupiny populácie

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Optimálna počiatková a udržiavacia dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má stanoviť individuálne titrovaním jednotlivých zložiek amlodipínu a ramiprilu.

Ramipril je mierne dialyzovateľný, liek sa má podávať niekoľko hodín po hemodialýze.

Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou. Amlodipín sa má podávať zvlášť opatrne u pacientov podstupujúcich dialýzu.

Počas liečby Tamayrou je potrebné monitorovať obličkové funkcie a sérové hladiny draslíka. V prípade zhoršenia obličkových funkcií sa má podávanie Tamayry ukončiť a jednotlivé zložky lieku sa majú podávať v primerane upravených dávkach.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu.

Tento liek nie je k dispozícii v 2,5 mg sile, avšak sila môže byť dostupná od iných držiteľov rozhodnutia o registrácii lieku.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov je odporúčaná nižšia počiatková dávka a pri zvyšovaní dávky sa odporúča opatrnosť.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Tamayry u detí nebola stanovená.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale nie sú stanovené žiadne odporúčania pre dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Vzhľadom k tomu, že jedlo nemá vplyv na absorpciu ramiprilu a amlodipínu, Tamayru možno užívať bez ohľadu na jedlo. Tamayru sa odporúča užívať v rovnakom čase počas dňa.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na ramipril, amlodipín, iné ACE (angiotenzín konvertujúce enzýmy) inhibítory, deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### V súvislosti s ramiprilom

- Súbežné používanie Tamayry s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Angioedém v anamnéze (vrodený, idiopatický alebo z dôvodu predchádzajúceho angioedému spôsobeného ACE inhibítormi alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA)).
- Extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna renálna arteriálna stenóza alebo renálna arteriálna stenóza v jedinej funkčnej obličke.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Hypotonické alebo hemodynamicky nestabilné stavy.

#### V súvislosti s amlodipínom

- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokovej časti ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

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

U pacientov liečených diuretikami sa odporúča opatrnosť, pretože títo pacienti môžu mať znížený objem tekutín a/alebo solí. Má sa sledovať funkcia obličiek a hladina draslíka v sére.

### V súvislosti s ramiprilom

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

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

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôkladne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

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

### Osobitné skupiny populácie

*Gravidita:* Počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi. Ak nie je pokračovanie liečby ACE inhibítormi považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú prejsť na alternatívnu anti-hypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre užívanie v gravidite. Pokiaľ sa potvrdí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### *Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie*

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

Predpokladať významnú aktiváciu systému renín-angiotenzín-aldosterón a počítať s lekárske dohľadom, vrátane sledovania krvného tlaku, je potrebné napríklad u týchto pacientov s:

- závažnou hypertenziou;
  - dekompenzovaným kongestívnym zlyhaním srdca;
  - hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne);
  - unilaterálnou renálnou arteriálnou stenózou, pričom druhá oblička je funkčná;
  - cirhózou pečene a/alebo s ascitom;
  - podrobujúcich sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziu.
- Vo všeobecnosti sa pred začatím liečby odporúča upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhaním sa však úprava musí dôkladne zväžiť s ohľadom na riziko objemového preplnenia).
- Prechodné alebo trvalé zlyhávanie srdca po infarkte myokardu;
  - Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie.

Úvodná fáza liečby si vyžaduje osobitný lekársky dohľad.

#### *Starší pacienti*

Pozri časť 4.2.

#### *Operácia*

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

#### *Sledovanie renálnej funkcie*

Pred začatím liečby a počas liečby sa má sledovať renálna funkcia a v prípade potreby sa má upraviť dávkovanie, najmä v počiatočných týždňoch liečby. Dôkladné sledovanie je potrebné najmä u pacientov so

zhoršenou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia funkcie obličiek je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca alebo po transplantácii obličky.

#### *Angioedém*

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

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

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

#### *Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie*

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa následkom ACE inhibície zvyšuje. Pred desenzibilizáciou sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby ramiprilom.

#### *Hyperkaliémia*

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bola pozorovaná hyperkaliémia. K pacientom s rizikom výskytu hyperkaliémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, starší pacienti (>70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti užívajúci draselné soli, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme alebo také stavy, ako napríklad dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak sa považuje súbežné užívanie vyššie uvedených liečiv za potrebné, odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka (pozri časť 4.5).

#### *Neutropénia/agranulocytóza*

Zriedkavo sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza, ako aj trombocytopénia a anémia a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť možnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v začiatkovej fáze liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermiu) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### *Etnické rozdiely*

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

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

#### *Kašeľ*

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

#### V súvislosti s amlodipínom

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze nebola stanovená.

#### Osobitné skupiny populácie

##### *Pacienti so zlyhávaním srdca*

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobých, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine dostávajúcej placebo (pozri časť 5.1). Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, majú byť používané s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality.

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Polčas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene. Odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Liečba amlodipínom sa má preto začať na spodnej hranici rozsahu dávkovania a odporúča sa opatrnosť pri začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Pomalá titrácia dávky a starostlivé monitorovanie môže byť potrebné u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

### *Starší pacienti*

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### V súvislosti s ramiprilom

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

### *Kontraindikované kombinácie*

Aliskirén obsahujúce lieky: súbežné použitie je prísne kontraindikované u pacientov s cukrovkou alebo stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ) (pozri časť 4.3) .

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

### *Opatrenia pri používaní*

Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, trimetoprimu, takrolimu, cyklosporínu)

Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje starostlivé sledovanie hladiny sérového draslíka.

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

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

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

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

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

Nesteroidné protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová: Predpokladá sa zníženie antihypertenzného účinku ramiprilu. Navyše môže súbežná liečba ACE inhibítormi a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

Trimetoprim a vo fixnej dávke v kombinácii so sulfametoxazolom (ko-trimoxazol) : Bol pozorovaný zvýšený výskyt hyperkaliémie u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a trimetoprim a pri fixnej dávke v kombinácii so sulfametoxazolom (ko-trimoxazol).

Inhibítory mTOR alebo DPP-IV inhibítory: Je možné zvýšené riziko vzniku angioedému u pacientov užívajúcich súčasne podávané lieky, ako sú inhibítory mTOR (napr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) alebo vildagliptín. Je potrebná mimoriadna opatrnosť pri začatí liečby.

#### V súvislosti s amlodipínom

##### *Účinky iných liekov na amlodipín*

##### Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidové antibiotiká, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môžu viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický prejav týchto farmakokinetických zmien môže byť výraznejší u starších pacientov. Preto môže byť požadované klinické sledovanie a úprava dávky.

U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súčasnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné pozorovanie pacientov.

##### Induktory CYP3A4

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súbežné podávanie induktorov CYP3A4 (napr. rifampicínu, ľubovníka bodkovaného) môže viesť k zníženej plazmatickej koncentrácii amlodipínu. Pri podávaní amlodipínu v kombinácii s induktormi CYP3A4 sa vyžaduje opatrnosť.

##### Dantrolén (infúzia)

U zvierat je pozorovaná letálna komorová fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózne dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie je odporúčané vyvarovať sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín, u pacientov náchylných na malígnu hypertermiu a v manažmente malígnej hypertermie.

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

##### *Účinky amlodipínu na iné lieky*

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

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

Simvastatín: Súbežné podávanie opakovaných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín je potrebné obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Takrolimus: Pri súčasnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimu v krv. Aby nedošlo ku toxicite spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

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

### *Gravidita*

#### V súvislosti s ramiprilom

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

Užívanie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

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

Je známe, že expozícia liečbe ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (zníženú funkciu obličiek, oligohydranión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3). Ak sa vyskytne expozícia ACE inhibítorom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, musia byť dôkladne sledované pre možnú hypotenziu, oligúriu a hypokaliémiu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### V súvislosti s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách bola pozorovaná reprodukčná toxicita pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

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

#### *Dojčenie*

#### V súvislosti s ramiprilom

Pretože nie sú k dispozícii dostatočné informácie o používaní ramiprilu počas dojčenia (pozri časť 5.2), používanie ramiprilu sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, a to najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### V súvislosti s amlodipínom

Nie je známe, či sa amlodipín vylučuje do materského mlieka. Pri rozhodnutí, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu amlodipínom sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

#### *Fertilita*

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičkách spermií. Klinické údaje sú nedostatočné, pokiaľ ide o potenciálny účinok amlodipínu na plodnosť. V jednej štúdii na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na samčiu plodnosť (pozri časť 5.3).

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

Tamayra môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku, ako napríklad závraty, bolesť hlavy, únava) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať, a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti zvlášť dôležité (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov).

Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo ak sa prechádza z iných liekov. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil ramiprilu zahŕňa pretrvávajúci suchý kašeľ a reakcie v dôsledku hypotenzie. Závažné nežiaduce účinky zahŕňajú cievnu mozgovú príhodu, infarkt myokardu, angioedém, hyperkaliémiu, poruchu funkcie obličiek alebo pečene, pankreatitídu, ťažké kožné reakcie a neutropéniu/agranulocytózu.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby amlodipínom sú ospalosť, závraty, bolesti hlavy, búšenie srdca, návaly horúčavy, bolesti brucha, nevoľnosť, opuchy členkov, edém a únava.

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledovné nežiaduce účinky boli hlásené počas liečby ramiprilom a amlodipínom samostatne:

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Ramipril	Amlodipín
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	eozinofília	
	zriedkavé	znížený počet bielych krviniek (vrátane neutropénie alebo agranulocytózy), znížený počet červených krviniek, znížená hladina hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek	
	veľmi zriedkavé		leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	neznáme	zlyhanie kostnej drene, pancytopenia, hemolytická anémia	
	veľmi zriedkavé		alergická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie, zvýšená hladina antinukleárných protilátok	
	časté	zvýšená hladina draslíka v krvi	
	menej časté	anorexia, znížená chuť do jedla	
	veľmi zriedkavé		hyperglykémia
Psychické poruchy	neznáme		Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu
	menej časté	depresívna nálada, úzkosť, nervozita, nepokoj, poruchy spánku vrátane somnolencie	insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	zriedkavé	stav zmätenosti	zmätenosť
Poruchy nervového	neznáme	poruchy pozornosti	
	časté	bolesť hlavy, závraty	ospalosť, závrat, bolesť



systému			hlavy (najmä na začiatku liečby)
	menej časté	vertigo, parestézia, ageúzia, dysgeúzia	triaška, zmeny vnímania chuti, synkopa, hypestézia, parestézia
	zriedkavé	triaška, poruchy rovnováhy	
	veľmi zriedkavé		hypertónia, periférna neuropatia
	neznáme	mozgová ischemia vrátane ischemickej cievnej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálenia, parosmia	Extrapiramídová porucha
Poruchy oka	menej časté	poruchy zraku vrátane rozmazaného videnia	poruchy zraku (vrátane diplopie)
	zriedkavé	konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté		tinnitus
	zriedkavé	zhoršený sluch, tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté		palpitácie
	menej časté	ischemia myokardu vrátane angíny pectoris alebo infarktu myokardu, tachykardia, arytmia, palpitácie, periférny edém	
	veľmi zriedkavé		infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a fibrilácie predsiení)
Poruchy ciev	časté	hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa	začervenanie
	menej časté	začervenanie	hypotenzia
	zriedkavé	vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, vaskulitída	
	veľmi zriedkavé		vaskulitída
	neznáme	Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	neproduktívny dráždivý kašeľ, bronchitída, sinusitída, dyspnoe	
	menej časté	bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy, kongescia nosovej sliznice	dyspnoe, rinitída
	veľmi zriedkavé		kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	zápal gastrointestinálneho traktu, tráviace ťažkosti, brušné ťažkosti, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie	bolesť brucha, nauzea
	menej časté	pankreatitída (pri	vracanie, dyspepsia,

		podávaní ACE inhibítorov boli veľmi výnimočne hlásené prípady končiace úmrtím), zvýšenie hladín pankreatických enzýmov, angioedém tenkého čreva, bolesť v hornej časti brucha vrátane gastritídy, zápcha, sucho v ústach	črevné ťažkosti (vrátane hnačky a zápchy), sucho v ústach
	zriedkavé	glositída	
	veľmi zriedkavé		pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingívy
	neznáme	aftózna stomatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest	menej časté	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu	
	zriedkavé	cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie	
	veľmi zriedkavé		hepatitída, žltáčka, zvýšenie hepatálnych enzýmov*
	neznáme	akútne zlyhanie pečene, cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne končiace úmrtím)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, najmä makulopapulárna	
	menej časté	angioedém, obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému, ktorá môže veľmi výnimočne končiť úmrtím; pruritus, hyperhidróza	alopécia, purpura, zafarbenie kože, nadmerné potenie, svrbenie, vyrážka, exantém
	zriedkavé	exfoliatívna dermatitída, urtikária, onycholýza	
	veľmi zriedkavé	fotosenzitívna reakcia	angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatiformná dermatitída, pemfigoidný	

		alebo lichenoidný exantém alebo enantém, alopecia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	svalové kŕče, myalgia	opuch členka
	menej časté	artralgia	artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vylučovanie moču, zhoršenie už existujúcej proteinúrie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	porucha močenia, noktúria, zvýšená častosť močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	prechodná erektilná dysfunkcia, znížené libido	impotencia, gynekomastia
	neznáme	gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	bolesť v hrudníku, únava	edém, únava
	menej časté	pyrexia	bolesť v hrudníku, asténia, bolesť, celková nevoľnosť
	zriedkavé	asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté		zvýšenie alebo zníženie telesnej hmotnosti

\* - vo väčšine prípadov s cholestázou

### **Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

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

## **4.9 Predávkovanie**

### V súvislosti s ramiprilom

#### *Príznaky*

K príznakom spojeným s predávkovaním ACE inhibítormi môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek. Pacient má byť dôkladne monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná.

#### *Manažement*

Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxifikáciu (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej rovnováhy, vrátane podania alfa-1 adrenergických agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamid). Hemodialýzou sa ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, z celkového obehu odstraňuje zle.

### V súvislosti s amlodipínom

U ľudí sú obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom.

#### *Príznaky*

Dostupné údaje naznačujú, že celkové predávkovanie môže viesť k výraznej periférnej vazodilatácii a pravdepodobne k reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená systémová hypotenzia vedúca až k šoku s následkom úmrtia.

### *Manažement*

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

Pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku môže byť užitočná vazokonstrikčná látka, za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované.

Pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalciumglukonátu.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo, že podanie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu. Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, dialýza bude mať pravdepodobne slabý účinok.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a blokátory kalciového kanála

ATC kód: C09BB07

#### Ramipril

##### Mechanizmus účinku

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

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

##### Farmakodynamické účinky

###### *Antihypertenzívne vlastnosti:*

Užívanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej artériovej rezistencie. Veľké zmeny v prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie zvyčajne nenastávajú. Podanie ramiprilu pacientom s hypertenziou vedie k zníženiu krvného tlaku v ležiacej polohe a v stoji bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie. U väčšiny pacientov sa antihypertenzný účinok jednorazovej dávky prejaví 1 až 2 hodiny po perorálnom užití. Najvyšší účinok jednorazovej dávky sa zvyčajne dosiahne 3 až 6 hodín po perorálnom užití. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky zvyčajne trvá 24 hodín. Maximálny antihypertenzný účinok kontinuálnej liečby ramiprilom sa vo všeobecnosti prejaví po 3 až 4 týždňoch. Preukázalo sa, že antihypertenzný účinok zostal zachovaný aj počas dlhodobej liečby trvajúcej 2 roky. Náhle ukončenie liečby ramiprilom nemá za následok rýchle a nadmerné zvýšenie krvného tlaku.

##### Klinická účinnosť a bezpečnosť

###### *Kardiovaskulárna prevencia*

V preventívnej placebom kontrolovanej štúdií (HOPE - štúdia) bol ramipril pridaný k štandardnej terapii u viac ako 9 200 pacientov. Do štúdie boli zahrnutí pacienti so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení s následným ďalším aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (anamnéza ischemickej choroby srdca, cievnej mozgovej príhody alebo ochorenia periférnych ciev) alebo diabetom mellitus s najmenej jedným ďalším rizikovým faktorom (zdokumentovaná mikroalbuminúria, hypertenzia, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízka hladina cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteínu alebo fajčenie cigariet). Štúdia preukázala, že ramipril štatisticky významne znižuje výskyt infarktu myokardu, úmrtia z kardiovaskulárnych príčin a cievnej mozgovej príhody, samotných a kombinovaných (primárne kombinované udalosti).

Tabuľka 1. HOPE - štúdia: hlavné výsledky				
	ramipril %	placebo %	relatívne riziko (95 % interval spoľahlivosti)	p-hodnota
Všetci pacienti	N = 4 645	N = 4 652		
Primárne kombinované udalosti	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
Úmrtie z kardiovaskulárnych príčin	6,1	8,1	0,74 (0,64 – 0,87)	<0,001
Cievna mozgová príhoda	3,4	4,9	0,68 (0,56 – 0,84)	<0,001
Sekundárne konečné ukazovatele				
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	10,4	12,2	0,84 (0,75 – 0,95)	0,005
Potreba revaskularizácie	16,0	18,3	0,85 (0,77 – 0,94)	0,002
Hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87 – 1,10)	NS
Hospitalizácia z dôvodu zlyhania srdca	3,2	3,5	0,88(0,70 – 1,10)	0,25
Komplikácie súvisiace s diabetom mellitus	6,4	7,6	0,84 (0,72 – 0,98)	0,03

MICRO-HOPE štúdia, vopred definovaná podštúdiá štúdie HOPE, skúmala účinok pridania 10 mg ramiprilu k súčasnému liečebnému režimu v porovnaní s placebom u 3577 pacientov  $\geq 55$  ročných (bez hornej hranice veku), väčšinou s diabetom mellitus 2. typu (a aspoň s jedným z ďalších kardiovaskulárnych rizikových faktorov), normotenzných alebo hypertenzných.

Primárne analýzy ukázali, že u 117 (6,5 %) účastníkov užívajúcich ramipril a 149 (8,4 %) užívajúcich placebo sa vyvinula zjavná nefropatia, čo zodpovedá RRR 24 %; 95 % CI [3 - 40],  $p = 0,027$ .

#### Dvojitá blokáda renín - angiotenzín - aldosterón systému (RAAS)

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

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

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

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

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

sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

### Pediatrická populácia

V randomizovanej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií zahrňujúcej 244 pediatrických pacientov s hypertenziou (73 % primárnej hypertenzie), vo veku 6 - 16 rokov, dostávali pacienti buď nízku dávku, strednú dávku alebo vysokú dávku ramiprilu s cieľom dosiahnuť plazmatické koncentrácie ramiprilátu zodpovedajúce rozsahu dávky pre dospelých 1,25 mg, 5 mg a 20 mg na základe telesnej hmotnosti. Na konci 4. týždňa bol ramipril neúčinný v koncovom znížení systolického tlaku, ale znižoval diastolický tlak pri najvyššej dávke. Obidve, stredné a vysoké dávky ramiprilu, preukázali významné zníženie systolického a diastolického krvného tlaku u detí s preukázanou hypertenziou.

Tento účinok nebol pozorovaný v 4-týždňovej randomizovanej dvojito zaslepenej „withdrawal“ štúdií s eskaláciou dávky u 218 pediatrických pacientov vo veku 6 - 16 rokov (75 % primárnej hypertenzie), kde sa u diastolického a systolického krvného tlaku preukázala mierna reakcia, ale nie štatisticky významný návrat do východiskového stavu vo všetkých troch úrovniach testovaných dávok [nízka dávka (0,625 mg – 2,5 mg), stredná dávka (2,5 mg – 10 mg) alebo vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] ramiprilu vztiahnutá na hmotnosť. V skúmanej pediatrickej populácii nemal ramipril lineárnu odpoveď na dávku.

### Amlodipín

#### Mechanizmus účinku

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

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov angíny pectoris, nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž týmito dvoma účinkami:

Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tak redukuje celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej srdce pracuje. Keďže frekvencia srdca zostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.

Mechanizmus účinku pravdepodobne tiež zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriôl, a to v normálnych ako aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

Amlodipín nie je spájaný so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami alebo so zmenami plazmatických lipidov a je vhodný pre použitie u pacientov s astmou, diabetom mellitus a dnou.

#### Použitie u pacientov so srdcovým zlyhávaním

Dlhodobá, placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so srdcovým zlyhávaním III. a IV. stupňa podľa NYHA bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov naznačujúcich základné ischemické ochorenie, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spojený so zvýšeným hlásením pľúcneho edému.

#### Liečba na prevenciu srdcového infarktu (ALLHAT)

V randomizovanej, dvojito zaslepenej morbiditno-mortalitnej štúdií, nazvanej Antihypertenzná a hypolipidemická liečba za účelom prevencie infarktu myokardu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), bolo vykonané porovnanie novej farmakoterapie: amlodipín 2,5 - 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinopril 10 - 40 mg/deň (ACE-inhibítor) ako prvá línia terapie s liečbou tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 - 25 mg/deň u pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali najmenej jeden ďalší rizikový faktor koronárnej

choroby srdca (CHD), zahŕňajúci: predchádzajúci infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu (> 6 mesiacov pred vstupom do štúdie) alebo zdokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (CVD) (celkovo 51,5 %), diabetes mellitus 2. typu (36,1 %), HDL-C <35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanej elektrokardiogramom alebo echokardiografiou (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z fatálnej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. Nebol žiadny významný rozdiel v primárnom cieľovom ukazovateli medzi terapiou na báze amlodipínu a terapiou na chlortalidónovej báze: RR 0,98 95 % CI (0,90 – 1,07) p = 0,65. Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bol výskyt srdcového zlyhania (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) významne vyšší v skupine užívajúcej amlodipín v porovnaní so skupinou užívajúcou chlortalidón (10,2 % verzus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25 – 1,52] p < 0,001). Avšak, nebol zistený žiadny významný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi terapiou na báze amlodipínu a terapiou na chlortalidónovej báze. RR 0,96 95 % CI [0,89 – 1,02] p = 0,20.

#### Pediatická populácia ( vo veku 6 rokov a starší)

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

Neboli skúmané dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pubertu a celkový vývoj. Dlhodobá účinnosť amlodipínu pri liečbe v detstve na zníženie kardiovaskulárnej chorobnosti a úmrtnosti v dospelosti nebola stanovená.

Európska agentúra pre lieky (EMA) udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tamayrou vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Ramipril

#### *Absorpcia*

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu: maximálne plazmatické koncentrácie ramiprilu sa dosahujú v priebehu jednej hodiny. Na základe údajov o množstve ramiprilu vylúčenom močom sa odhaduje, že rozsah absorpcie je minimálne 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2 - 4 hodiny po užití ramiprilu. Plazmatické koncentrácie ramiprilátu v rovnovážnom stave po užívaní zvyčajných dávok ramiprilu jedenkrát denne sa dosahujú približne na štvrtý deň liečby.

#### *Distribúcia*

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

#### *Metabolizmus*

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

#### *Eliminácia*

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Pokles plazmatických koncentrácií ramiprilátu je viacfázový. Pre svoj silný účinok, nasýtitel'nú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu, má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu pri veľmi nízkych plazmatických koncentráciách. Po opakovanom podávaní ramiprilu jedenkrát denne bol účinný polčas koncentrácií ramiprilátu 13 - 17 hodín po dávkach 5 - 10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25 - 2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturovateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát. Po jednorazovej perorálnej dávke ramiprilu je nemerateľná hladina ramiprilu a jeho metabolitu v materskom mlieku. Avšak účinok viacerých dávok nie je známy.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu je priamo úmerný klírensu kreatinínu. Toto má za následok zvýšené plazmatické koncentrácie ramiprilátu, ktoré klesajú pomalšie ako u jedincov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene bol metabolizmus ramiprilu na ramiprilát oneskorený kvôli zníženej aktivite pečeneých esteráz a plazmatické hladiny ramiprilu u týchto pacientov boli zvýšené. Maximálne koncentrácie ramiprilátu u týchto pacientov však nie sú odlišné v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

#### *Laktácia*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 10 mg ramiprilu bola hladina v materskom mlieku nemerateľná. Avšak účinok opakovaných dávok nie je známy.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetický profil ramiprilu bol skúmaný u 30 pediatrických pacientov s hypertenziou, vo veku 2 - 16 rokov, s hmotnosťou  $\geq 10$  kg. Po dávke 0,05 až 0,2 mg/kg sa ramipril rýchlo a extenzívne metabolizoval na ramiprilát. K maximálnej plazmatickej koncentrácii ramiprilátu došlo v priebehu 2 - 3 hodín.

Klírens ramiprilátu úzko súvisel s logaritmom telesnej hmotnosti ( $p < 0,01$ ) rovnako ako aj dávky ( $p < 0,001$ ). Klírens a distribučný objem sa zvyšoval u detí s rastúcim vekom v každej dávkovej skupine. Dávka 0,05 mg/kg u detí dosahovala úroveň expozície porovnateľnú s úrovňou u dospelých liečených 5 mg ramiprilu. Dávka 0,2 mg/kg u detí mala za následok úroveň expozície vyššiu, ako je úroveň pri maximálnej odporúčanej dávke 10 mg na deň u dospelých.

#### Amlodipín

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

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

#### *Biotransformácia/eliminácia*

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

#### *Použitie pri poruche funkcie pečene*

Veľmi obmedzené klinické údaje sú k dispozícii, pokiaľ ide o podávanie amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečeneovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo vedie k dlhšiemu polčasu a zvýšeniu AUC o približne 40 – 60 %.

#### *Použitie u starších pacientov*

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je u starších aj mladších jedincov podobný. Klírens amlodipínu inklinuje k zníženiu, s následným zvýšením AUC a eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

#### *Použitie u detí*

PK štúdia osôb bola vykonaná u 74 detí s hypertenziou vo veku 1 - 17 rokov (u 34 pacientov vo veku 6 - 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 - 17 rokov), ktorým bol podávaný amlodipín medzi 1,25 a 20 mg buď jedenkrát alebo dvakrát denne. U detí vo veku 6 - 12 rokov a dospievajúcich vo veku 13 - 17 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h, v uvedenom poradí, u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h,



v uvedenom poradí, u dievčat. Bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii medzi jednotlivcami. Údaje uvádzané u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### V súvislosti s ramiprilom

Perorálne podanie ramiprilu nepreukázalo akútnu toxicitu u hlodavcov a psov.

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

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

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

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

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

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

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

Nevratné poškodenie obličiek bolo pozorované u veľmi mladých potkanov, ktorým bola podaná jednorazová dávka ramiprilu.

#### V súvislosti s amlodipínom

##### *Reprodukčná toxicita*

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

##### *Zhoršenie fertility*

Pri dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky, u ľudí 10 mg stanovenej na mg/m<sup>2</sup>) sa neprejavil žiadny účinok na fertilitu u potkanov užívajúcich amlodipín (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením).

V inej štúdii na potkanoch, v ktorej samice potkanov užívali amlodipínbesilát počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí stanovenou na mg/kg, sa zistilo zníženie hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu v plazme, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatidov a Sertolihových buniek.

##### *Karcinogenéza, mutagenéza*

U potkanov a myší užívajúcich amlodipín v strave počas dvoch rokov, v koncentráciách vypočítaných na dosiahnutie denných dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázala žiadna karcinogenita. Najvyššia dávka (pre myši podobná a pre potkany dvojnásobne\* vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí 10 mg stanovenej na mg/m<sup>2</sup>) bola podobná maximálnej tolerovanej dávke u myší, nie však u potkanov.

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

\*Stanovené na hmotnosť pacienta 50 kg.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza

bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý

predželatínovaný kukuričný škrob

karboxymetylškrob A, sodná soľ  
stearylfumaran sodný

Telo kapsuly (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg)

červený oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

želatína

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Skladujte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Blister PA/Al/PVC/Al.

Veľkosť balenia: 28 alebo 30 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Swyssi AG

14 Lyoner Strasse,

60528 Frankfurt am Main, Nemecko

Tel. +49 69 66554 162

e-mail: info@swyssi.com

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Tamayra 5 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0399/16-S

Tamayra 10 mg/5 mg tvrdé kapsuly: 58/0400/16-S

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

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Septembra 2017