

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamayra 5 mg/5 mg tvrdé tobolky
Tamayra 10 mg/5 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tamayra 5 mg/5 mg:
Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 5 mg a amlodipini besilas odpovídající amlodipinum 5 mg.

Tamayra 10 mg/5 mg:
Jedna tvrdá tobolka obsahuje ramiprilum 10 mg a amlodipini besilas odpovídající amlodipinum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tamayra 5 mg/5 mg: tvrdé želatinové tobolky o velikosti 1 s neprůhledným růžovým víčkem a neprůhledným bílým tělem. Obsah tobolek: bílý až téměř bílý prášek.

Tamayra 10 mg/5 mg: tvrdé želatinové tobolky o velikosti 1 s neprůhledným tmavě růžovým víčkem a neprůhledným bílým tělem. Obsah tobolek: bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fixní kombinace je indikována k léčbě hypertenze jako substituční léčba u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně kontrolován ramipriem a amlodipinem podávanými souběžně ve stejných dávkách, ale ve formě samostatných přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Tamayra se nemá používat k zahájení léčby hypertenze. Dávky jednotlivých složek mají být zvoleny individuálně s ohledem na pacientův profil a kontrolu krevního tlaku.

Je-li nutná úprava dávkování, má se provádět individuálně pouze u jednosložkových přípravků s obsahem ramiprilu a amlodipinu, a po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci přípravku Tamayra.

Doporučená denní dávka je jedna tobolka. Maximální denní dávka je jedna tobolka o síle 10 mg/10 mg.

Tento přípravek není k dispozici v síle 10 mg/10 mg, ale tato síla může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Pro zjištění optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávku pacientům individuálně upravit samostatnou titrací dávky amlodipinu a ramiprilu.

Ramipril je slabě dialyzovatelný, léčivý přípravek je třeba podávat několik hodin po hemodialýze.

Amlodipin není dialyzovatelný. Amlodipin se má podávat se zvláštní opatrností pacientům podstupujícím dialýzu.

Během léčby přípravkem Tamayra je nutné sledovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. V případě zhoršení funkce ledvin je třeba podávání přípravku Tamayra ukončit a nahradit ho adekvátně upravenými jednotlivými složkami.

Porucha funkce jater

Maximální denní dávka je 2,5 mg ramiprilu.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkování pro amlodipin; nastavení dávky musí proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnižší doporučené dávky (viz body 4.4 a 5.2). Farmakokinetika amlodipinu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být léčba amlodipinem zahájena nejnižší dávkou a pomalu titrována.

Tento přípravek není k dispozici v síle 2,5 mg, ale tato síla může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Starší pacienti

U starších pacientů je doporučena nižší počáteční dávka a zvyšování dávek má probíhat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tamayra u dětí nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Vzhledem k tomu, že jídlo nemá vliv na absorpci ramiprilu a amlodipinu, může být přípravek Tamayra užíván nezávisle na jídle. Přípravek Tamayra se doporučuje užívat ve stejnou denní dobu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ramipril, amlodipin, jiné ACE inhibitory (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu), blokátory kalciových kanálů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Vztahující se k ramiprilu

- Současné užívání ramiprilu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.4 a 4.5).
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II).
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální renální arteriální stenóza nebo renální arteriální stenóza v jediné funkční ledvině.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Hypotenze nebo hemodynamicky nestabilní stav;
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Ramipril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

Vztahující se k amlodipinu

- závažná hypotenze.
- šok (včetně kardiogenního šoku).
- obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů léčených diuretiky se doporučuje postupovat s opatrností, neboť tyto pacienti mohou mít depleci tekutin a/nebo solí. Je třeba monitorovat renální funkce a hladiny draslíku v séru.

Vztahující se k ramiprilu

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snižují funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, 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 současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Zvláštní skupiny pacientů

Těhotenství

Léčba ACE inhibitory se nemá zahajovat v průběhu těhotenství. Není-li pokračující léčba ACE inhibitory považována za nezbytnou, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Jestliže je těhotenství prokázáno, má být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena, a je-li to vhodné být zahájena alternativní terapie (viz body 4.3 a 4.6).

Pacienti s vysokým rizikem hypotenze

- U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku ACE inhibice, především pokud jsou ACE inhibitor nebo diuretikum jako doprovodná léčba podávány poprvé nebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.
U následujících pacientů je třeba předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a je zapotřebí lékařský dohled včetně sledování krevního tlaku: pacienti se
- závažnou hypertenzí;
- dekompenzovaným městnavým srdečním selháním;
- hemodynamicky významnou překážkou přítoku nebo odtoku v levé komoře (např. stenóza aortální nebo mitrální chlopně);
- unilaterální stenózou renální tepny, přičemž druhá ledvina je funkční;
- cirhózou jater a/nebo s ascitem;
- podstupující velkou operaci nebo během anestezie látkami, které navozují hypotenzi.
Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolemii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko objemového přetížení).
- přechodným nebo trvalým selháním srdce po infarktu myokardu
- rizikem srdeční nebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

Starší pacienti

Viz bod 4.2.

Operace

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

Sledování renálních funkcí

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

Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). V případě angioedému musí být léčba ramipilem ukončena.

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

U pacientů léčených ACE inhibitory, včetně ramiprilu, byl hlášen výskyt intestinálního angioedému (viz bod 4.8), který se projevil bolestí břicha (s nauzeou nebo se zvracením nebo bez těchto příznaků).

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

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

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

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

Sérové kalium

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byla pozorována hyperkalemie. K pacientům s rizikem výskytu hyperkalemie patří pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (> 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem, pacienti užívající draselné soli, draslík šetřící diuretika a další látky zvyšující hladinu draslíku v plazmě, nebo stavy, jako je například dehydratace, akutní srdeční dekompenzace a metabolická acidóza.

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto draslík šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Je-li současné užívání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelné sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).

Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně byla pozorována neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anemie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet leukocytů, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. Častější kontroly jsou doporučeny v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenové onemocnění (např. lupus erythematodes nebo sklerodermie) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Etnické rozdíly

ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému u černošské populace v porovnání s ostatními. Podobně jako další ACE inhibitory může být ramipril méně účinný při snižování krevního tlaku u černošské populace v porovnání s ostatními, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci hypertenze s nízkou hladinou reninu u černošské populace s hypertenzí.

Kašel

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

Vztahující se k amlodipinu:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pacienti se srdečním selháním

Pacienty se srdečním selháním je třeba léčit s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Pacienti s poruchou funkce jater

Eliminační poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučení pro dávkování nebyla stanovena. Podávání amlodipinu proto má být zahájeno na spodní hranici dávkového rozpětí a je třeba opatrností jak na začátku léčby, tak při zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné pomalé titrování dávky a pečlivé sledování.

Starší pacienti

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vztahující se k ramiprilu

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

Kontraindikované kombinace

Přípravky obsahující aliskiren: současné užívání je přísně kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace při použití některých vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou s dextran-sulfátem z důvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Při léčbě tohoto typu je nutné zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika

angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

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

Opatření pro použití

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium
Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ramipilem objevit hyperkalemie. 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 podávání ramiprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace ramiprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin

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

Heparin

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

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

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

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

Soli lithia: ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia zvýšena. Hladinu lithia je nutno monitorovat.

Antidiabetika včetně inzulínu: mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Doporučuje se sledovat hladinu glukosy v krvi.

Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová: je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku ramiprilu. Současné podání ACE inhibitorů a NSAID navíc může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a k hyperkalemii.

Trimethoprim, včetně podávání fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol): U pacientů užívajících ACE inhibitory a trimethoprim nebo fixní kombinaci trimethoprimu se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol) byla pozorována zvýšená incidence hyperkalemie.

Inhibitory cílového místa rapamycinu u savců (mTOR) nebo inhibitory DPP-IV: U pacientů současně užívajících inhibitory mTOR (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo vildagliptin, existuje zvýšeno riziko angioedému. Při zahajování léčby je nutná opatrnost.

Vztahující se k amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

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

Klaritromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klaritromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Jestliže je amlodipin podáván současně s klaritromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

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

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

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

Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

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

V klinických studiích interakcí nebyl zjištěn vliv amlodipinu na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu a cyklosporinu.

Simvastatin: Při současném 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.

Takrolimus: Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a úprava dávkování takrolimu v případě potřeby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vztahující se k ramiprilu

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

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné, ale malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Není-li pokračující léčba ACE inhibitory považována za nezbytnou, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Po zjištění těhotenství musí být léčba ACE inhibitory ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní terapie.

Je známo, že léčba ACE inhibitory během druhého a třetího trimestru těhotenství způsobuje u člověka fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud k expozici ACE inhibitorům došlo od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renální funkce a lebky. Novorozenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být pečlivě sledováni v souvislosti s hypotenzí, oligurií a hyperkalemií (viz body 4.3 a 4.4).

Vztahující se k amlodipinu

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

Vztahující se k ramiprilu

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

Vztahující se k amlodipinu

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby amlodipinem pro matku je nutno rozhodnout, zda pokračovat v kojení nebo ho přerušit, nebo zda pokračovat v léčbě amlodipinem nebo ji přerušit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tamayra může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé nežádoucí účinky (např. příznaky snížení krevního tlaku, jako jsou závratě, bolest hlavy, únava) mohou u pacientů snížit schopnost soustředění a reakce. Může vzniknout riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště zapotřebí (např. řízení vozidel a obsluha strojů). K tomuto může dojít především na počátku léčby nebo při přechodu z léby jinými přípravky. Opatrnost je doporučena zvláště na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během léčby ramipilem a amlodipinem nezávisle na sobě, byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Ramipril	Amlodipin
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Eozinofilie	
	Vzácné	Snížený počet leukocytů (včetně neutropenie nebo agranulocytózy), snížený počet erytrocytů, pokles hemoglobinu, snížený počet trombocytů	
	Velmi vzácné		Leukopenie, trombocytopenie
	Není známo	Selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anemie	
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné		Alergické reakce
	Není známo	Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšené antinukleární protilátky	
Endokrinní poruchy	Není známo	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšená hladina draslíku v krvi	
	Méně časté	Anorexie, snížená chuť k jídlu	
	Velmi vzácné		Hyperglykemie
	Není známo	Snížená hladina sodíku v krvi	
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Depresivní nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	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, parestezie, ageuzie, dysgeuzie	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	Vzácné	Třes, porucha rovnováhy	
	Velmi vzácné		Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Mozková ischemie včetně ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálení, parosmie	Extrapiramidová porucha
Poruchy oka	Časté		Porucha zraku (včetně diplopie)
	Méně časté	Porucha zraku včetně rozmazaného vidění	
	Vzácné	Konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté		Tinitus
	Vzácné	Porucha sluchu, tinitus	
Srdeční poruchy	Časté		Palpitace
	Méně časté	Ischemie myokardu včetně anginy pectoris nebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)
	Velmi vzácné		Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze, ortostatická hypotenze, synkopa	Zrudnutí
	Méně časté		Zrudnutí
	Vzácné	Cévní stenóza, hypoperfuze, vaskulitida	Hypotenze
	Velmi vzácné		Vaskulitida
	Není známo	Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dušnost	Dušnost
	Méně časté	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu, nazální překrvení	Kašel, rinitida

Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální zánět, zažívací obtíže, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)
	Méně časté	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů)	Zvracení,
		byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené hladiny pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva, bolest v epigastriu včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech	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, hepatocelulární poškození	
	Velmi vzácné		Hepatitis, žloutenka, zvýšené hodnoty jaterních enzymů*
	Není známo	Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitis (velmi výjimečně s fatálním průběhem)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, hlavně makulopapulózní	
	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, fotosenzitivita

	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatické dermatitidy, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie	Toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Svalový spasmus, myalgie	Otok kotníků, křeče svalu
	Méně časté	Artralgie	Artralgie, myalgie, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zhoršení preexistující proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	Porucha močení, nokturie, zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Tranzitorní erektilní impotence, snížené libido	Impotence, gynekomastie
	Není známo	Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté		Edém
	Časté	Bolest na hrudi, únava	Astenie, únava
	Méně časté	Pyrexie	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
	Vzácné	Astenie	
Vyšetření	Méně časté		Zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti

*Nejčastěji s cholestázou

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
 Šrobárova 48
 100 41 Praha 10
 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Vztahující se k ramiprilu

Symptomy

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit nadměrná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů a selhání ledvin. Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická.

Léčba

Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxifikaci (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 odstraňuje z krevního oběhu obtížně.

Vztahující se k amlodipinu

U člověka existují jen omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním.

Symptomy

Dostupné údaje naznačují, že silné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a pravděpodobně i reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně dlouhodobá systémová hypotenze až se šokem a fatálním koncem.

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

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiiovaskulárních funkcí včetně monitorování srdeční a respirační funkce, elevaci končetin a zvýšenou pozornost při sledování objemu cirkulujících tekutin a objemu vyloučené moči.

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

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že užití aktivního uhlí až do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza pravděpodobně nebude při předávkování přínosná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů

ATC kód: C09BB07

Ramipril

Mechanismus účinku

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

Protože angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibitorem byla nižší u černošské (afrokaribské) populace s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u jiné populace.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzní vlastnosti:

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obecně nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence. U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin, maximálního účinku po jedné dávce je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin po perorálním podání. Antihypertenzní účinek jedné dávky obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že při dlouhodobém podávání po dobu 2 let antihypertenzní účinek přetrvává. Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a nadměrný vzestup krevního tlaku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kardiovaskulární prevence

Byla provedena preventivní placebem kontrolovaná studie (HOPE-study), ve které byl přidáván ramipril ke standardní léčbě u více než 9 200 pacientů. Do studie byli zahrnuti pacienti se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění buď spolu s atherotrombotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních cév), nebo s diabetem mellitem a s minimálně jedním rizikovým faktorem (prokázaná mikroalbuminurie, hypertenze, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízká hladina HDL cholesterolu anebo kouření cigaret). Studie prokázala, že ramipril statisticky významně snižuje incidenci infarktu myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a z důvodu cévní mozkové příhody, samotných a kombinovaných (primárně kombinované příhody).

Tabulka 1. Studie HOPE: Hlavní výsledky

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

Studie MICRO-HOPE, předdefinovaná podstudie studie HOPE, zkoumala účinek přidání 10 mg ramiprilu k současnému léčebnému režimu v porovnání s placebem u 3577 pacientů ve věku ≥ 55 let (bez omezení horní hranice věku) s převahou pacientů s diabetem 2. typu (a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem), s normálním anebo s vysokým krevním tlakem.

Primární analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientů, kteří ve studii užívali ramipril, a u 149 (8,4 %)

pacientů na placebo se rozvinula zjevná nefropatie, což odpovídalo RRR 24 %; 95% CI [3-40], p = 0,027.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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 ACE inhibitoru 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.

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

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 ACE inhibitorem nebo blokátorem receptorů 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 komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

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 či 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 4týdenního období podávání ramiprilu nebylo dosaženo cílového parametru ve snížení systolického krevního tlaku, ale při nejvyšší dávce se 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 nebyl pozorován během 4týdenní dávky zvyšující, randomizované, dvojitě zaslepené studie u 218 pediatrických pacientů ve věku 6-16 let (75 % s primární hypertenzí), kdy následně byl přípravek vysazen. Oba krevní tlaky, systolický i diastolický, vykazaly nízký rebound, ale statisticky nevýznamný návrat k výchozí hodnotě, při všech třech velikostech zkoušené dávky [nízká dávka (0,625 mg – 2,5 mg); střední dávka (2,5 mg – 10 mg); vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] v závislosti na tělesné hmotnosti. Ramipril nevykázal lineární odpověď na dávku u studované pediatrické populace.

Amlodipin

Mechanismus účinku

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

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

Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tím redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce přečerpávat krev. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence zůstává stabilní, toto odlehčení srdce snižuje myokardiální spotřebu energie a požadavky na kyslík.

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

Amlodipin při dávkování jednou denně u pacientů s hypertenzí klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky na lipidy ani změny jejich plazmatických koncentrací; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Použití u pacientů se srdečním selháním

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

Studie léčby v prevenci infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie morbidit 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 léky první volby proti léčbě thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5-25 mg/den k léčbě lehké až středně těžké hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let nebo starších bylo randomizováno a následně sledováno průměrně 4,9 roku. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ischemické choroby srdeční, včetně infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie), nebo jiné dokumentované aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovanou na EKG či echokardiografií (20,9 %), současné kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatální ischemické choroby srdeční 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 složeného kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině užívající amlodipin v porovnání se skupinou užívající chlortalidon [10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI (1,25-1,52) p<0,001]. Nicméně nebyl zjištěn žádný 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 (ve věku 6 let a starších)

Ve studii zahrnující 268 dětí ve věku 6-17 let s predominantní sekundární hypertenzí bylo prokázáno, že dávky amlodipinu 2,5 mg i 5 mg snižovaly 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. Dlouhodobá účinnost léčby amlodipinem v dětství na snížení kardiovaskulární morbidit a mortality v dospělosti nebyla rovněž stanovena.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tamayra u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ramipril:

Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů z analýzy moče je rozsah

absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu dosahuje 45 %. Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Distribuce

Na sérové proteiny se váže přibližně 73 % ramiprilu a asi 56 % ramiprilátu.

Biotransformace

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

Eliminace

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami. Pokles plazmatické koncentrace ramiprilátu je vícefázový. Pro svou silnou saturovatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích. Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13-17 hodin po dávkách 5-10 mg a delší po nižších dávkách 1,25-2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturační kapacitou enzymu vázat ramiprilát. Při jednorázové perorální dávce ramiprilu je hladina ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléku nedetekovatelná. Účinek opakovaných dávek však není znám.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snižena a renální clearance ramiprilátu proporcčně souvisí s clearancí kreatininu. To má za následek zvýšenou plazmatickou koncentraci ramiprilátu, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od pacientů s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Kojení

Při jednorázové perorální dávce 10 mg ramiprilu je jeho hladina v mateřském mléku nedetekovatelná. Účinek při opakovaném podání však není znám.

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 byly dosaženy během 2-3 hodin. Clearance ramiprilátu vysoce korelovala s logaritmem tělesné hmotnosti ($p < 0,01$) i s dávkou ($p < 0,001$). Clearance i distribuční objem se zvyšovaly se zvyšujícím se věkem dětí u každé dávkové skupiny. Dávky 0,05 mg/kg u dětí dosahovaly srovnatelné úrovně expozice jako u dospělých léčených ramiprilem v dávce 5 mg. Při dávkách 0,2 mg/kg byla u dětí úroveň expozice vyšší, než odpovídá maximální denní dávce 10 mg na den u dospělých.

Amlodipin

Absorpce, distribuce a vazba na bílkoviny

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

Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu.

Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas činí okolo 35–50 hodin a slučuje se s podáváním 1x denně. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10 % v nezměněné podobě a ze 60 % ve formě metabolitů.

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Populační farmakokinetická studie byla provedena se 74 hypertenzními dětmi ve věku 1-17 let (z toho 34 pacientů bylo ve věku 6-12 let a 28 pacientů ve věku 13-17 let), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, buď v jedné či dvou dávkách denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících ve věku 13-17 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. Byla zjištěna velká variabilita v expozici amlodipinu mezi jedinci. Existují pouze omezené údaje pro děti ve věku do 6 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vztahující se k ramiprilu

Po perorálním podání ramiprilu nebyla prokázána akutní toxicita u hlodavců a psů. Studie s chronickým perorálním podáváním byly prováděny na potkanech, psech a opicích. U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plazmatických elektrolytů a změny krevního obrazu.

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

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

Podání ramiprilu samicím potkanům v období březosti a v období kojení způsobilo nevratné poškození ledvin (dilatace ledvinné pánvičky) u mláďat při denních dávkách 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo vyšších.

Rozsáhlé testování mutagenity s použitím několika testovacích systémů neprokázalo mutagenní ani genotoxické vlastnosti ramiprilu.

U velmi mladých potkanů bylo pozorováno nevratné poškození ledvin po podání jedné dávky ramiprilu.

Vztahující se k amlodipinu:

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie na potkanech a myších prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších, než jsou 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 s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných

s dávkou pro člověka stanovených dle konceptu mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny folikuly stimulujících hormonů a testosteronu a rovněž snížení denzity spermií i počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let, v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg, nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná*, než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě konceptu mg/m²), byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na léku závislé účinky jak na genové, tak i na chromosomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Mikrokrytalická celulóza

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Natrium-stearyl-fumarát

Tobolky (5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg)

Červený oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC//Al blistr.

Velikost balení: 14, 28 nebo 30 tvrdých tobolek

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

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14
60528 Frankfurt am Main
Německo
Tel : +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

5 mg/5 mg: 58/416/16-C
10 mg/5 mg: 58/417/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 11. 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 4. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 6. 2022