

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Triasyn 2,5/2,5 mg

Triasyn 5/5 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Felodipinum 2,5 mg a ramiprilum 2,5 mg, resp. felodipinum 5 mg a ramiprilum 5 mg v jedné tabletě s řízeným uvolňováním.

Přípravek obsahuje laktosu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s řízeným uvolňováním.

Triasyn 2,5/2,5 mg: kulaté bikonvexní tablety s řízeným uvolňováním, meruňkové barvy, na jedné straně vyraženo H nad OD a na druhé 2.5.

Triasyn 5/5 mg: kulaté bikonvexní tablety s řízeným uvolňováním, červenohnědé barvy, na jedné straně vyraženo H nad OE a na druhé 5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze v případě, že monoterapie není dostatečně účinná. Přípravek je určen k léčbě dospělých.

Triasyn není lékem volby u primárního hyperaldosteronismu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená počáteční dávka přípravku pro *dospělé (včetně starších pacientů)* je Triasyn 2,5/2,5 mg jednou denně. Po dvou až čtyřech týdnech léčby může být dávka zvýšena na Triasyn 5/5 mg jednou denně. Maximální denní dávka přípravku Triasyn jsou 2 tablety přípravku Triasyn 5/5 mg jednou denně.

Doporučení pro další skupiny pacientů:

- *pacienti léčení diuretiky*: je nutné dočasně přerušit léčbu diuretikem(y), nebo alespoň snížit dávku 2 až 3 dny před zahájením léčby přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg. Pokud to není možné, je nutné zahájit léčbu ramiprilem v dávce 1,25 mg denně a postupně zvýšit dávku ramiprilu na 2,5 mg denně. Teprve potom zahájit léčbu přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg.
- *pacienti s deplecí tekutin a natria*: je nutné zahájit léčbu ramiprilem 1,25 mg denně a postupně zvýšit dávku ramiprilu na 2,5 mg denně. Teprve potom zahájit léčbu přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg.
- *pacienti s těžkou hypertenzí, nebo pacienti, u kterých představuje hypotenze závažné riziko* (např. pacienti s významnou stenózou koronárních a mozkových cév): je nutné zahájit léčbu ramiprilem 1,25

mg denně a postupně zvýšit dávku ramiprilu na 2,5 mg denně. Teprve potom zahájit léčbu přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg.

• *pacienti s renální insuficiencí:*

- při clearance kreatininu 20 až 50 ml.min⁻¹ je nutné zahájit léčbu ramiprilem 1,25 mg denně a postupně zvýšit dávku ramiprilu na 2,5 mg denně. Teprve potom zahájit léčbu přípravkem Triasyn 2,5/2,5 mg. Nesmí být překročena denní dávka ramiprilu 5 mg.
- při clearance kreatininu menší než 20 ml/min a u dialyzovaných pacientů nejsou s podáváním přípravku Triasyn zkušenosti.

U pacientů s těžkou *hepatální insuficiencí* nejsou s podáváním přípravku Triasyn zkušenosti.

Doporučuje se zahájit léčbu nízkou dávkou felodipinu nebo ramiprilu za hospitalizace pacienta. Pokud není dosaženo kontroly krevního tlaku, lze pacienta převést za pečlivého sledování na Triasyn 2,5/2,5 mg.

Potahované tablety se polykají celé bez závislosti na jídle a je nutné je dostatečně zapít vodou.

Potahované tablety se nesmějí púlit, drtit ani kousat.

4.3 Kontraindikace

Přípravek nesmí být použit:

- u pacientů s přecitlivělostí na felodipin (či jiné dihydropyridiny), ramipril, jiný ACE (angiotenzin-konvertující enzym) inhibitor, či kteroukoliv pomocnou látku přípravku Triasyn
- u pacientů s angioneurotickým edémem v anamnéze
- v případě hemodynamicky nestabilního stavu pacienta: kardiovaskulární šok, neléčené srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, nestabilní angína pectoris, centrální mozková příhoda
- u pacientů s AV blokem II. nebo III. stupně,
- u pacientů se závažnou poruchou funkce jater
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 20 ml/min) a pacientů na dialýze
- v těhotenství
- při kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost a bezpečnost podávání přípravku Triasyn u *děti* nebyla dosud ověřena.

Angioedém

Při vzniku angioedému během léčby ACE inhibitory je nutné okamžité ukončení podávání přípravku. Angioedém může postihnout jazyk, záklopku hrtanovou nebo hrtan, a proto může vyžadovat rychlou lékařskou pomoc.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hrtanové záklopky nebo hrtanu. Akutní léčba život ohrožujícího edému by měla zahrnovat mj. okamžité subkutánní podání adrenalinu 1:1000 (0,3 až 0,5 ml) nebo pomalou intravenózní injekci adrenalinu 1 mg/ml (podle pokynů k ředění) a monitorování EKG a TK. Doporučuje se pacienta hospitalizovat a sledovat po dobu alespoň 12 až 24 hodin. Propuštění je možné pouze za předpokladu, že došlo k úplnému odeznění příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl hlášen vznik intestinálního angioedému. Projevoval se jako abdominální bolest (s nauzeou nebo zvracením nebo bez těchto příznaků). V některých případech neměli pacienti lícni angioedém v anamnéze a hladina C1-esterázy byla v normě. Angioedém byl diagnostikován na základě vyšetření břicha počítačovou tomografií, ultrazvukem nebo při operačním výkonu a symptomy odezněly po ukončení léčby ACE inhibitory. Intestinální angioedém by měl být zahrnut do diferenciální diagnózy pacientů léčených ACE inhibitory, u kterých se objeví abdominální bolesti.

U černošských pacientů léčených ACE inhibitory byla při srovnání s ostatními populacemi hlášena vyšší incidence výskytu angioedému.

Renální funkce

Doporučuje se monitorovat renální funkce, zvláště v prvních týdnech léčby ACEI. Zvláště pečlivě je třeba monitorovat pacienty:

- s aktivovaným systémem renin-angiotenzin
- se současným srdečním selháním
- s renovaskulární chorobou (u pacientů s hemodynamicky významnou jednostrannou stenózou renální artérie může znamenat i jen mírný vzestup sérového kreatininu nefunkčnost jedné ledviny)
- s renální insuficiencí
- s transplantovanou ledvinou

Dávkování u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 20–60 ml/min) a pacientů užívajících diuretika odpovídá dávkování příslušných monokomponentních přípravků.

Hyperkalémie

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu. K pacientům se zvýšeným rizikem vzniku hyperkalémie patří: pacienti s ledvinovou nedostatečností, s diabetem mellitem, pacienti, kteří souběžně užívají draslík šetřící diuretika, potravinové doplňky s draslíkem nebo potravinové náhražky obsahující draslík nebo pacienti užívající jiné léčivé přípravky zvyšující hladinu draslíku v séru (např. heparin). Doporučuje se pravidelně monitorovat kalémii, zvláště u pacientů, u kterých je současné užívání výše uvedených přípravků shledáno nezbytným.

Proteinurie

Může se objevit zvláště u pacientů s existujícím poškozením funkce ledvin nebo u pacientů užívajících relativně vysoké dávky ACE inhibitorů.

Renovaskulární hypertenze/renální arteriální stenóza

U pacientů s renovaskulární hypertenzí a již preexistující bilaterální renální arteriální stenózou nebo stenózou artérie do jediné ledviny, kteří byli léčeni ACE inhibitory, existuje zvýšené riziko vzniku závažné hypotenze a ledvinové nedostatečnosti. I při malé změně kreatininu v séru může dojít ke ztrátě funkce ledvin, a to i u pacientů s jednostrannou renální arteriální stenózou.

Není zkušenost s podáváním přípravku Triasyn pacientům krátce po transplantaci ledvin.

Poškození jater

Vzácně je užívání ACE inhibitorů spojováno se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a rozvine se do fulminantní jaterní nekrózy a v některých případech dochází k úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající ACE inhibitory, u kterých se objeví žloutenka nebo významné zvýšení hladiny jaterních enzymů, musí přestat užívat ACE inhibitory a jejich stav musí být sledován. S podáváním přípravku Triasyn pacientům s těžkou hepatální insuficiencí nejsou žádné zkušenosti. Protože se obě účinné látky metabolizují v játrech, doporučuje se zahájit léčbu nízkou dávkou felodipinu nebo ramiprilu za hospitalizace pacienta.

Dávkování u pacientů s mírným či středním poškozením jater by mělo odpovídat dávkování monokomponentních přípravků.

Operace/anestézie

Během velkých operací nebo při podávání anestetik, o nichž je známo, že snižují krevní tlak, může dojít k hypotenzii. Pokud se vyskytne hypotenze, je třeba ji upravit zvýšením objemu cirkulujících tekutin.

Aortální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Opatrnosti při podávání ACE inhibitorů je třeba u pacientů s hemodynamicky relevantní překážkou přítoku nebo odtoku do/z levé srdeční komory (např. stenóza aortální či mitrální chlopně, obstrukční kardiomyopatie). Zvláštní lékařský dohled je zapotřebí při zahájení léčby.

Symptomatická hypotenze

U některých pacientů, zejména u pacientů s poškozením srdce (s renální insuficiencí nebo bez ní), léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, s hyponatrémií nebo omezenou funkcí ledvin se po úvodní dávce může objevit symptomatická hypotenze. Proto je možné podávat přípravek Triasyn těmto pacientům pouze po zvláštním uvážení a po opatrné titraci dávek jednotlivých monokomponent zvlášť. Přípravek Triasyn může být podáván pouze pacientům se stabilním oběhem (viz bod 4.3). U hypertenzních pacientů bez srdeční a ledvinové nedostatečnosti může dojít k hypotenzii, především u pacientů se sníženým krevním objemem z důvodu užívání diuretik, omezení příjmu solí, průjmu nebo zvracení.

Pacienti, u kterých by mohlo existovat riziko nežádoucího velkého poklesu krevního tlaku (např. pacienti s koronární nebo cerebrovaskulární nedostatečností) by měli být léčeni ramipilem a felodipinem ve volné kombinaci. Až bude dosaženo uspokojivé a stabilní kontroly krevního tlaku při dávkách ramiprilu a felodipinu, které odpovídají dávkám v přípravku Triasyn, může být pacient převeden na tuto kombinaci. V některých případech může felodipin zapříčinit hypotenzi s tachykardií, která může zhoršit anginu pectoris.

Neutropenie/agranulocytóza

Užívání přípravku Triasyn může vyvolat agranulocytózu a neutropenii. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují rovněž při užívání jiných ACE inhibitorů, vzácně u pacientů bez dalších komplikací, častěji ale u pacientů s určitým stupněm poškození ledvin, především pokud se vyskytuje ve spojení s kolagenním cévním onemocněním (např. systémový lupus erythematoses, sklerodermie) a s léčbou imunosupresivou. U pacientů s kolagenními cévními onemocněními, zvláště při spojení s poškozením funkce ledvin, je třeba monitorovat počet bílých krvinek. Neutropenie a agranulocytóza jsou po vysazení léčby ACE inhibitory reverzibilní. Pokud se objeví příznaky jako je horečka, otok mizních uzlin a/nebo zánět v krku v průběhu léčby přípravkem Triasyn, je třeba konzultovat léčbu s ošetřujícím lékařem a provést ihned kontrolu krevního obrazu.

Kašel

V průběhu léčby ACE inhibitory se může objevit suchý kašel, který odezní po vysazení léčby.

Souběžná léčba ACE inhibitory a antidiabetiky

Souběžná léčba ACE inhibitory a antidiabetiky (insulin a perorální antidiabetika) může vést k zvýšenému hypoglykemickému efektu a k riziku hypoglykémie. Tento efekt se objevuje především na začátku léčby a u pacientů s poškozenou funkcí ledvin.

Felodipin je metabolizován CYP3A4, proto je nutno vyhnout se kombinaci s přípravky, které jsou silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4. Ze stejného důvodu je třeba vyvarovat se požívání grapefruitové šťávy (viz bod 4.5).

Lithium

Kombinace ACE inhibitorů a lithia není doporučena (viz bod 4.5).

LDL-aferéza

Současná léčba ACEI a použití mimotělního oběhu, při kterém dochází ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, může vést ke vzniku závažných anafylaktických reakcí, a je tedy nutné ji vyloučit. K těmto postupům patří dialýza nebo hemofiltrace na některých vysokopropustných membránách (např. polyakrylonitrilové) a aferéza lipoproteinů o nízké hustotě s dextransulfátem.

Desenzibilizační léčba

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů může dojít k zvýšení pravděpodobnosti výskytu a k mnohem závažnějšímu průběhu anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na hmyzí jed (např. včelí a vosí bodnutí).

Etnické rozdíly

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů je i ramipril podstatně méně účinný na snížení krevního tlaku u černošské populace než u ostatních populací, pravděpodobně proto, že u černošské hypertenzní populace je vyšší prevalence nízké hladiny reninu.

Děti, pacienti s clearance kreatininu nižší než 20 ml/min a pacienti na dialýze

S podáváním přípravku Triasyn těmto skupinám pacientů nejsou žádné zkušenosti. Přípravek Triasyn by těmto skupinám pacientů neměl být podáván.

Laktóza

Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti s vzácnou intolerancí galaktózy, s vrozeným nedostatkem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které se nedoporučují:

Draselné soli a kalium šetřící diuretika: ACEI mohou způsobit hyperkalémii, a proto současné podávání kalium šetřících diuretik (např. spironolakton, amilorid, triamteren) nebo draselných solí vyžaduje monitorování kalémie.

Felodipin je substrátem CYP3A4. Přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A4, budou mít i velký vliv na koncentraci felodipinu v plazmě.

Mezi přípravky, které podporují metabolismus felodipinu indukcí cytochromu P450 3A4, patří karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a rifampin, stejně jako třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Během souběžného podávání felodipinu s karbamazepinem, fenytoinem a fenobarbitalem poklesla AUC o 93 % a C_{max} o 82 %. Podobný efekt lze očekávat při užívání třezalky tečkované. Je třeba vyvarovat se kombinace s induktory CYP3A4.

K silným inhibitorům cytochromu P450 3A4 patří fungicidní azoly, makrolidová antibiotika, telithromycin a inhibitory HIV proteázy. Při současném užívání felodipinu a itrakonazolu vzrostla C_{max} 8krát a AUC 6krát. Během konkomitantní léčby felodipinem s erythromycinem vzrostla C_{max} a AUC přibližně 2,5krát. Kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 by mělo být zamezeno.

Grapefruitová šťáva inhibuje cytochrom P450 3A4. Při současném podávání felodipinu a grapefruitové šťávy vzrostla C_{max} a AUC přibližně 2krát. Je třeba vyvarovat se této kombinované léčby.

Kombinace, kde je třeba zvýšené opatrnosti při současném podávání:

- Lithium

Vylučování lithia může být při současném podávání sníženo vlivem ACEI, což vede ke zvýšení toxicity lithia. Plazmatické koncentrace lithia proto musí být monitorovány.

- Antihypertenziva a jiné látky snižující TK (např. nitráty, antipsychotika, narkotika, anestetika)
V kombinaci s přípravkem Triasyn je nutné očekávat potenciaci hypotenzního účinku.

- Allopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a jiné látky, které ovlivňují krevní obraz

Zvýšená pravděpodobnost hematologických nežádoucích účinků.

- Nesteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSAIDs)
Lze očekávat snížení účinku ramiprilu. Současné podávání (NSAIDs) a ACEI může zvyšovat riziko poškození funkce ledvin a zvyšovat kalémii.
- Vasopresorická sympatomimetika
Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinnost přípravku Triasyn. Doporučuje se pečlivě monitorovat TK.
- Insuliny, metformin, sulfonylurea
Současná léčba ACE inhibitory a antidiabetiky může zesílit hypoglykemický efekt s rizikem hypoglykémie. Tento účinek se může objevit především na začátku léčby.
- Teofylin
Současné podávání felodipinu a perorálního teofylinu snižuje absorpci teofylinu přibližně o 20 %. Toto má pravděpodobně malý klinický význam.
- Takrolimus
Felodipin může zvyšovat koncentraci takrolimu. Pokud se podávají současně, sérová koncentrace takrolimu by měla být sledována. Může být nutné upravit dávkování takrolimu.
- Heparin
Může zvýšit hladinu kalia v séru.
- Soli
Zvýšení příjmu solí z potravy může zeslabit antihypertenzní účinek přípravku Triasyn.
- Alkohol
Zvýšená vazodilatace. Může být zesílen antihypertenzní účinek přípravku Triasyn.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání přípravku Triasyn v průběhu těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Antagonisté kalcia mohou inhibovat kontrakce dělohy během porodu. Skutečný důkaz prodloužení termínu porodu po plné délce těhotenství chybí. Riziko hypoxie plodu může nastat, pokud je matka hypotenzní a prokrvení uteru je slabší kvůli redistribuci krve v důsledku periferní vazodilatace. Při pokusech na zvířatech mají antagonisté kalcia embryotoxické a/nebo teratogenní účinky, projevující se především distálními malformacemi skeletu u jednotlivých živočišných druhů.

Náležité dobře kontrolované studie podávání ramiprilu nebyly u lidí provedeny. ACE inhibitory procházejí placentou a mohou při podávání těhotným způsobovat fetální a neonatální morbiditu a mortalitu.

Podávání ACEI ve 2. a 3. trimestru gravidity u žen bylo spojeno s hypotenzí novorozenců, selháním ledvin, kraniofaciálními deformitami a/nebo úmrtím. Byl zjištěn také nedostatek plodové tekutiny v amniotickém vaku, což svědčí o ledvinové insuficienci plodu. V souvislosti s nedostatkem plodové tekutiny v amniotickém vaku byly hlášeny kontraktury končetin, kraniofaciální deformity, hypoplastický vývoj plic a retardace intrauterinního růstu plodu. Byla hlášena také vývojová nezralost, přetrvávající ductus arteriosus a úmrtí plodu, ale není jasné, zda jsou tyto vývojové vady způsobeny ACE inhibitory nebo primárním onemocněním matky. Není známo, jestli může fetální vývoj negativně ovlivnit expozice omezená pouze na první trimestr.

Před zahájením léčby a v průběhu léčby je nutné vyloučit případné těhotenství. Pokud pacientka plánuje otěhotnění, je nutné léčbu přípravkem Triasyn přerušit a pokračovat v antihypertenzní léčbě s vyloučením ACEI a blokátorů kalcia.

Kojení

U zvířat přechází ramipril do mateřského mléka. Nejsou k dispozici informace o tom, zda ramipril přechází do mateřského mléka u lidí.

Ženy nesmí kojit, pokud užívají Triasyn (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. závrať nebo pocit omámenosti v důsledku snížení TK) mohou ovlivnit schopnost koncentrace a rychlé reakce a představují riziko pro pacienty, kteří mají řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující seznam nežádoucích účinků a jejich četností je založen na zkušenostech s podáváním v monoterapiích v obvyklých dávkách, stanovených v klinických studiích a po uvedení na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a podle klesající četnosti výskytu. Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: 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).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ve spojitosti s felodipinem:

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy				Hyperglykémie
Psychiatrické poruchy			Impotence/sexuální dysfunkce	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, parestézie	Synkopa	
Srdeční poruchy		Tachykardie, palpitace		
Cévní poruchy	Zčervenání, periferní edém			Leukocytoklastická vaskulitida
Gastrointestinální poruchy		Nausea, bolest břicha	Zvracení	Gingivální hyperplázie, gingivitida
Porucha jater a žlučových cest				Zvýšení jaterních enzymů

Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus	Kopřivka	Fotosenzitivní reakce, angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Artralgie, myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava		Horečka
Poruchy ledvin a močových cest				Polakisurie

Následující nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ve spojitosti s ramipilem:

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Eosinofilie	Pokles počtu bílých krvinek (včetně neutropenie nebo agranulocytózy) pokles počtu červených krvinek pokles hladiny hemoglobinu pokles počtu krevních destiček		Selhání funkce kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému					Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšení antinukleárních protilátek
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Anorexie, pokles chuti k jídlu			Snížení hladiny sodíku v krvi
Psychiatrické poruchy		Depresivní nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	Stav zmatenosti		Poruchy pozornosti
Poruchy nervového	Bolest hlavy, závrať	Vertigo, parestézie,	Třes, poruchy rovnováhy		Mozková ischemie, včetně

systemu		ageuzie, dysgeuzie			ischemické mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické dovednosti, pocit pálení, parosmie
Poruchy oka		Poruchy zraku včetně rozmazaného vidění	Konjunktivitida		
Poruchy ucha a labyrintu			Zhoršení sluchu, tinitus		
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu včetně anginy pectoris nebo infarkt myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém			
Cévní poruchy	Hypotenze, pokles ortostatického krevního tlaku, synkopa	Zčervenání	Vaskulární stenóza, hypoperfúze, vaskulitida		Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Neproductivní suchý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu, nazálního překrvení			
Gastrointesti- nální poruchy	Gastrointesti- nální zánět, poruchy trávení, břišní dyskomfort, dyspepsie, průjem, nausea, zvracení	Pankreatitida (velmi ojediněle byly v souvislosti s ACEI hlášeny fatální případy), zvýšení pankreatických enzymů, angioedém tenkého střeva, bolest horní poloviny břicha včetně gastritidy, zácpy, suchosti v ústech	Glositida		Aftózní stomatitida

Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů a /nebo konjugovaného bilirubinu	Cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození		Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (ve velmi výjimečných případech s fatálním výsledkem)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka zejména makulopapulární	Angioedém (velmi ojediněle může mít obstrukce dýchacích cest ve spojitosti s angioedémem fatální průběh), pruritus, hyperhidróza	Exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	Fotosenzitivní reakce	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multifonní erytém, pemfigus, zhoršení psoriázy, psoriasiformní dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní erytém nebo exantém, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče, myalgie	Artralgie			
Poruchy ledvin a močových cest		Poškození ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zhoršení již existující proteinurie, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Přechodná erektilní impotence, pokles libida			Gynekomastie
Celkové	Bolest na hrudi,	Pyrexie	Asténie		

poruchy a reakce v místě aplikace	únava				
--	-------	--	--	--	--

4.9 Předávkování

Symptomy:

Předávkování může vyvolat závažnou periferní vazodilataci doprovázenou výraznou hypotenzí, bradykardií, šokem, poruchou elektrolytové rovnováhy a selháním ledvin.

Léčba předávkování:

Zahájit primární detoxikaci organismu, např. výplachem žaludku, podáním adsorpčního uhlí a/nebo síranu sodného (pokud možno v průběhu 30 minut po předávkování). V případě hypotenze podat α_1 -adrenergní sympatomimetikum, uvážit podání angiotenzinu II a nahradit chybějící objem tekutin a elektrolytů. Bradykardii či rozsáhlé vagové reakce lze léčit podáním atropinu.

Nejsou známy údaje o účinnosti forsírované diurézy, změně pH v moči, hemofiltrace nebo dialýzy na urychlení eliminace ramiprilu nebo ramiprilátu. Pokud by však přesto bylo zvažováno použití dialýzy nebo hemofiltrace, viz také bod 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzivum.

ATC kód: C09BB05

Fixní kombinace kalciového blokátoru a ACEI.

Felodipin (kalciový blokátor) i ramipril (ACEI) snižují TK vazodilatací, ale jejich mechanismus účinku je komplementární; felodipin dilatuje arterioly a ramipril dilatuje artérie a žíly. Vazodilatace a snížení TK mohou vyvolat reflexní aktivaci sympatiku. Ramipril snižuje svým účinkem tuto aktivaci a současně inhibuje systém renin-angiotenzin. Komplementární mechanismus účinku má za následek adici antihypertenzních účinků a zlepšený profil nežádoucích účinků fixní kombinace (Triasyn). Povaha antihypertenzního působení obou látek především snižuje incidenci edémů vyvolaných kalciovými blokátory v monoterapii.

Nástup antihypertenzního účinku po jednorázovém podání lze očekávat za 1 až 2 hodiny. Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo v průběhu 2 až 4 týdnů po zahájení léčby a tento účinek přetrvává při dlouhodobém podávání.

Snížení TK je rovnoměrné a efektivní po celý dávkový interval, t.j. 24 hodin.

Felodipin

Felodipin je vysoce vaskulárně selektivní kalciový blokátor. Snižuje TK snížením periferní cévní rezistence přímým účinkem na hladké svaly cév. Felodipin vykazuje vysoký stupeň selektivity k hladkým svalům arteriol, a proto v terapeutických dávkách přímo neovlivňuje srdeční kontraktilitu a vedení. Felodipin neovlivňuje hladké svaly vén ani adrenergní vasomotorické kontrolní mechanismy, a proto není jeho podávání spojeno s ortostatickou hypotenzí.

Felodipin snižuje renální vaskulární rezistenci. Normální glomerulární filtrační rychlost (GFR) se nemění. U pacientů s insuficiencí ledvin se GFR může zvyšovat. Felodipin má vlastní mírný natriuretický/diuretický účinek, a proto nedochází při jeho podávání k retenci tekutin.

Ramipril

Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, je dlouhodobě účinný ACEI. Angiotenzin konvertující enzym (ACE) katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikčně účinný angiotenzin II. ACE katalyzuje

také přeměnu vazodilatačně účinného bradykininu. Vazodilatace způsobená ramiprilátem má za následek snížení předtížení (“pre-load”) i dotížení (“after-load”).

Tím, že angiotenzin II stimuluje uvolňování aldosteronu, způsobuje ramiprilát nepřímou snížení sekrece aldosteronu.

Ramipril vyvolává značné snížení periferní arteriální rezistence, aniž by byl snížen průtok krve ledvinami a GFR. Ramipril vyvolává u pacientů s hypertenzí pokles TK v poloze vstojie i vleže bez kompenzatorního vzestupu tepové frekvence.

Nástup antihypertenzního účinku po jednorázovém podání ramiprilu je 1 až 2 hodiny, maximálního účinku po jednorázovém podání je dosaženo za 3 až 6 hodin a účinek přetrvává 24 hodin. Maximálního antihypertenzního účinku po opakovaném podání je dosaženo za 3 až 4 týdny po zahájení léčby. Náhlé přerušení léčby ramiprilem nevyvolává “rebound” fenomén.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Felodipin

Po perorálním podání potahovaných tablet s řízeným uvolňováním je felodipin úplně absorbován a neuplatňuje se vliv současně podané potravy. V důsledku významného “first-pass” efektu je biologická dostupnost u člověka asi 15 % a je nezávislá na podané dávce v celém terapeutickém dávkovém rozmezí.

Řízené uvolňování felodipinu z potahovaných tablet má za následek prodloužení absorpční fáze a rovnoměrné plazmatické koncentrace felodipinu po 24 hodin. Maximálních plazmatických koncentrací (c_{max}) je dosaženo za 3 až 4 hodiny po podání. Plazmatické koncentrace felodipinu jsou přímo úměrné podané dávce v terapeutickém rozmezí 2,5 až 10 mg. Felodipin se váže z 99 % na plazmatické proteiny, především na albumin.

Při dlouhodobém podávání nedochází ke kumulaci účinné látky. Felodipin je významně metabolizován v játrech a všechny jeho metabolity jsou farmakologicky neaktivní. Poločas eliminační fáze felodipinu ($t_{1/2_{el}}$) je 25 hodin. Asi 70 % podané dávky je vylučováno močí ve formě hemodynamicky neaktivních metabolitů; zbytek se vylučuje stolicí. Méně než 0,5 % podané dávky se vylučuje v nezměněné formě močí. Felodipin patří mezi léčiva s vysokou clearance (Cl_p), která dosahuje hodnoty $1200 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Staří pacienti a pacienti s insuficiencí jater mají vyšší plazmatické koncentrace felodipinu než mladí pacienti. Kinetika felodipinu se nemění u pacientů s insuficiencí ledvin, včetně hemodialyzovaných pacientů.

Ramipril

Ramipril (proléčivo) podléhá významnému “first-pass” efektu v játrech a hydrolýzou se přeměňuje na aktivní ramiprilát. Současně s touto aktivací probíhá glukuronidace ramiprilu a přeměna na ramipril diketopiperazin (ester). Ramiprilát je také glukuronidován a přeměňován na ramiprilát diketopiperazin (kyselina).

Po perorálním podání 10 mg značeného ramiprilu se asi 40 % podané dávky vylučuje stolicí a 60 % močí. Po intravenózním podání se močí vylučuje 50 až 60 % dávky a po intravenózním podání ramiprilátu se močí vylučuje asi 70 % dávky, což odpovídá extrarenální eliminaci v rozsahu 30 až 50 % podané dávky. Po perorálním podání 5 mg ramiprilu pacientům s drenáží biliárních cest se v průběhu prvních 24 hodin vylučuje do žluči a moči přibližně ekvivalentní množství metabolitů. Asi 80 až 90 % metabolitů identifikovaných v moči a žluči tvoří ramiprilát a jeho metabolity.

Absorpce ramiprilu po perorálním podání je rychlá a kompletní z více než 56 %. Maximální plazmatické koncentrace ramiprilu po perorálním podání (c_{max}) je dosaženo do 1 hodiny a u ramiprilátu za 2 až 4 hodiny. Současné podání potravy neovlivňuje farmakokinetiku ramiprilu. Relativní biologická dostupnost ramiprilátu po perorálním podání 2,5 a 5 mg ramiprilu je asi 45 % ve srovnání s podáním stejných dávek ramiprilu intravenózně.

“Efektivní” eliminační biologický poločas ($t_{1/2}$) po opakovaném podání ramiprilu je 13 až 17 hodin. Eliminační biologický poločas ($t_{1/2}$) má hodnotu asi 3 hodiny a poločas eliminační fáze ($t_{1/2_{el}}$) asi 4 až 5 dnů. Tato terminální fáze eliminace je charakterizována velmi nízkými plazmatickými koncentracemi

ramiprilátu a pomalou disociací ramiprilátu z pevné, ale saturovatelné vazby na ACE. Přes dlouhou terminální fázi eliminace je po podání dávky $\geq 2,5$ mg ramiprilu denně dosaženo rovnovážných plazmatických koncentrací ramiprilátu asi po 4 dnech.

Studie in vitro prokázaly celkovou inhibiční konstantu ramiprilátu 7 pmol.l^{-1} a poločas disociace ramiprilátu z vazby na ACE 10,7 h, což dokazuje vysokou účinnost ramiprilátu.

Distribuční objem (V_d) ramiprilu po i.v. podání je asi 90 l a relativní distribuční objem ramiprilátu je asi 500 l.

Vazba ramiprilu, resp. ramiprilátu na plazmatické bílkoviny je asi 73 %, resp. 56 %.

Vylučování ramiprilátu je zpomaleno u pacientů s renální insuficiencí a renální clearance (Cl_r) je proporcionální clearance kreatininu. Důsledkem jsou vyšší plazmatické koncentrace ramiprilátu a pomalejší pokles ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

U pacientů s hepatální insuficiencí se při podání vyšších dávek (10 mg) ramiprilu zpomaluje přeměna ramiprilu na ramiprilát. Plazmatické koncentrace ramiprilu jsou vyšší a eliminace ramiprilátu je zpomalena.

U pacientů s městnavou srdeční slabostí, podobně jako u zdravých jedinců nebo pacientů s hypertenzí, nedochází po podání 5 mg ramiprilu denně po dobu 2 týdnů ke kumulaci ramiprilu nebo ramiprilátu. Studie na zvířatech prokázaly, že ramipril přechází do mateřského mléka.

Charakteristiky fixní kombinace

Farmakokinetika felodipinu, ramiprilu a ramiprilátu jsou stejné jako v případě odpovídajících monokomponentních přípravků (Plendil a Tritace). Felodipin neovlivňuje inhibici ACE vyvolanou ramiprilátem. Fixní kombinace je bioekvivalentní "prosté" kombinaci obou účinných látek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Felodipin

LD_{50} po perorálním podání u myši je 250 mg.kg^{-1} a u laboratorních potkanů 2300 mg.kg^{-1} .

Ramipril

LD_{50} po perorálním podání u myši, resp. laboratorních potkanů je vyšší než 10000 mg.kg^{-1} a u psů vyšší než 1000 mg.kg^{-1} .

Felodipin + ramipril

Studie na toxicitu po jednorázovém podání prokázaly, že akutní toxicita kombinace obou látek v poměru 1:1 je určována především toxicitou felodipinu.

Chronická toxicita

Felodipin

Studie byly provedeny na laboratorních potkanech a psech. U obou pokusných druhů bylo zjištěno na dávce závislé rozšiřování zona glomerulosa nadledvin, což bylo interpretováno jako odpověď na diuretický účinek felodipinu. U samic potkanů byla při dávkování 48 mg.kg^{-1} pozorována dilatace a zbytnění tlustého střeva. U psů byla pozorována hyperplazie dásní po 6 měsících podávání 1 až 2 mg.kg^{-1} dvakrát denně, ale nikoliv při podávání $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ dvakrát denně po dobu 12 měsíců.

Ramipril

Podávání denních dávek 40 mg.kg^{-1} laboratorním potkanům vedlo k porušení elektrolytové rovnováhy a anémii. Po podávání dávek $\geq 3,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ byly u potkanů pozorovány některé změny v morfologii ledvin (atrofie distálních tubulů), což je důsledkem farmakodynamického účinku. U psů a opic došlo po podávání dávek $\geq 250 \text{ mg.kg}^{-1}$ ke známkám posunu elektrolytové rovnováhy v plazmě a změnám krevního obrazu. Tyto změny jsou důsledkem skupinového farmakodynamického účinku. Oba pokusné druhy tolerovaly denní dávky $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ a 8 mg.kg^{-1} beze změn.

Felodipin + ramipril

Studie na chronickou toxicitu po dobu 3 měsíců byly provedeny u laboratorních potkanů a opic rodu Rhesus s kombinací obou látek v poměru 1:1. Nebyly pozorovány žádné neočekávané nebo aditivní toxické vlivy kombinace ve srovnání s jednotlivými složkami kombinace.

Reprodukční toxicita

Felodipin

Ve studii zaměřené na plodnost a všeobecné reprodukční chování u laboratorních potkanů léčených felodipinem bylo ve skupinách se střední a vysokou dávkou felodipinu pozorováno prodloužení doby porodu spojené s vyšší úmrtností v průběhu porodu i postnatálně. Tento účinek je připisován inhibičnímu vlivu vysokých dávek felodipinu na kontraktilitu dělohy. Nebyly pozorovány žádné poruchy plodnosti, pokud byl felodipin podáván potkanům v terapeutickém dávkovém rozmezí.

Reprodukční studie na králících prokázaly na dávce závislé reverzibilní zvětšení prsních žláz u samic a končetinové anomálie u plodů. Anomálie u plodů byly zaznamenány, pokud byl felodipin podáván v počátečních fázích vývoje plodu, tj. před 15 dnem březosti.

Ramipril

Studie na laboratorních potkanech, králících a opicích neodhalily teratogenní vlastnosti ramiprilu. U potkanů nebyla ovlivněna plodnost. Denní dávky $\geq 50 \text{ mg.kg}^{-1}$ v průběhu březosti a laktace u potkanů vedly k ireverzibilní dilataci ledvinných pánviček u mláďat.

Mutagenita

Felodipin

Testování mutagenicity za použití 4 různých testů neodhalilo mutagenní vlastnosti felodipinu.

Ramipril

Testování na mutagenitu a genotoxicitu několika testy neodhalilo mutagenní vlastnosti ani genotoxický potenciál ramiprilu.

Kancerogenita

Felodipin

Studie byly provedeny na myších a laboratorních potkanech. U potkanů byly pozorovány tumory intersticiálních buněk varlat. Tento druhově specifický účinek byl způsoben vlivem felodipinu na endokrinní systém potkanů.

Ramipril

Dlouhodobé studie na myších a laboratorních potkanech neprokázaly kancerogenní účinek ramiprilu. Hyperplazie oxyfilních buněk ledvinných tubulů u potkanů je považována za odpověď na funkční a morfologické změny a nikoliv za možnou neoplazii nebo prekancerózu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyprolosa, hypromelosa, laktosa, předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celuloza, makrogol 6000, hydrogenicinomakrogol 2000, propyl-gallát, hlinitokřemičitan sodný, natrium-stearyl-fumarát, žlutý a červenohnědý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), tvrdý parafin.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se..

6.3 Doba použitelnosti

Triasyn 2,5/2,5 mg: 2 roky

Triasyn 5/5 mg: 30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávat při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr: PVC/PVDC, krabička.

Velikost balení: 30 tablet s řízeným uvolňováním

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Triasyn 2,5/2,5 mg: 58/820/99-C

Triasyn 5/5 mg: 58/821/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1.12.1999 / 22.4.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

7.12.2011