

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amprilan 1,25 mg tablety  
Amprilan 2,5 mg tablety  
Amprilan 5 mg tablety  
Amprilan 10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ramiprilum 1,25 mg.  
Jedna tableta obsahuje ramiprilum 2,5 mg.  
Jedna tableta obsahuje ramiprilum 5 mg.  
Jedna tableta obsahuje ramiprilum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

	1,25mg tablety	2,5mg tablety	5mg tablety	10mg tablety
laktosa	75,53 mg	150,86 mg	91,65 mg	183,54 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Amprilan 1,25: bílé až téměř bílé podlouhlé ploché tablety, o rozměrech 8,0 x 4,0 mm.

Amprilan 2,5: žluté podlouhlé ploché tablety, o rozměrech 10,0 x 5,0 mm.

Amprilan 5: růžové podlouhlé ploché tablety, o rozměrech 8,8 x 4,4 mm.

Amprilan 10: bílé až téměř bílé podlouhlé ploché tablety, o rozměrech 11,0 x 5,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze:

Kardiovaskulární prevence: snížení kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů:

- s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza onemocnění koronárních tepen nebo mozkové příhody, nebo onemocnění periferních cév) nebo
- s diabetem a s nejméně jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem (viz bod 5.1).

Léčba onemocnění ledvin:

- incipientní glomerulární diabetická nefropatie definovaná přítomností mikroalbuminurie.
- manifestní glomerulární diabetická nefropatie definována makroproteinurií u pacientů s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem (viz bod 5.1).
- manifestní glomerulární nediabetická nefropatie definovaná makroproteinurií  $\geq 3$  g/den (viz bod 5.1).

Léčba symptomatického selhání srdce.

Sekundární prevence po akutním infarktu myokardu: snížení mortality v akutní fázi infarktu myokardu u pacientů s klinickými příznaky selhání srdce, se začátkem léčby > 48 hod po akutním infarktu myokardu.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

#### *Dospělí*

##### Pacienti léčení diuretiky

Po zahájení léčby přípravkem Amprilan může dojít k hypotenzi, která je pravděpodobnější u pacientů současně léčených diuretiky. U těchto pacientů se doporučuje postupovat s opatrností, neboť tito pacienti mohou mít depleci objemu a/nebo solí v organismu.

Pokud je to možné, mají být diuretika vysazena 2-3 dny před zahájením léčby přípravkem Amprilan (viz bod 4.4).

U pacientů s hypertenzí, kterým nebyla diuretika vysazena, má být zahájena léčba přípravkem Amprilan v dávce 1,25 mg. Je třeba monitorovat funkce ledvin a hladinu draslíku v séru. Následné dávkování přípravku Amprilan má být přizpůsobeno podle cílového krevního tlaku.

#### *Hypertenze*

Dávku je zapotřebí individuálně upravit podle profilu pacienta (viz bod 4.4) a kontroly krevního tlaku. Amprilan může být použit v monoterapii nebo v kombinaci s jinými skupinami antihypertenziv (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

##### Úvodní dávka

Léčba přípravkem Amprilan má začínat postupně s doporučenou úvodní dávkou 2,5 mg jednou denně. U pacientů s výrazně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron může nastat nadměrný pokles krevního tlaku po úvodní dávce. U těchto pacientů se doporučuje úvodní dávka 1,25 mg a úvodní léčba musí probíhat pod dohledem lékaře (viz bod 4.4).

##### Titrace a udržovací dávka

Dávku je možné zdvojnásobit v časovém intervalu 2 až 4 týdnů s cílem postupně dosáhnout požadovaného krevního tlaku. Maximální povolená dávka přípravku Amprilan je 10 mg za den. Obvykle se dávka podává jednou denně.

#### *Kardiovaskulární prevence*

##### Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 2,5 mg přípravku Amprilan jednou denně.

##### Titrace a udržovací dávka

Dávka se má postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak pacient léčbu snáší. Doporučuje se po jednom anebo dvou týdnech léčby dávku zdvojnásobit a po dalších dvou až třech týdnech ji zvýšit na cílovou udržovací dávku 10 mg přípravku Amprilan jednou denně.

Viz též výše dávkování u pacientů léčených diuretiky.

#### *Léčba onemocnění ledvin*

##### *Pacienti s diabetem a mikroalbuminurií*

##### Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 1,25 mg přípravku Amprilan jednou denně.

##### Titrace a udržovací dávka

Dávka se má postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak pacient léčbu snáší. Doporučuje se po dvou

týdnech léčby zdvojnásobit dávku na 2,5 mg jednou denně a potom po dalších dvou týdnech na 5 mg jednou denně.

#### *Pacienti s diabetem a ještě nejméně jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem*

##### Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 2,5 mg přípravku Amprilan jednou denně.

##### Titrace a udržovací dávka

Dávka se má postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak pacient léčbu snáší.

Doporučuje se po jednom až dvou týdnech léčby zdvojnásobit dávku na 5 mg jednou denně a potom po dalších dvou až třech týdnech na 10 mg přípravku Amprilan jednou denně. Cílová denní dávka je 10 mg.

#### *Pacienti s nediabetickou nefropatií definovanou makroproteinurií $\geq 3$ g/den*

##### Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 1,25 mg přípravku Amprilan jednou denně.

##### Titrace a udržovací dávka

Dávka se má postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak pacient léčbu snáší.

Doporučuje se po dvou týdnech léčby zdvojnásobit dávku na 2,5 mg jednou denně a potom po dalších dvou týdnech na 5 mg jednou denně.

#### *Symptomatické selhání srdce*

##### Úvodní dávka

U pacientů stabilizovaných na léčbě diuretiky se doporučuje úvodní dávka 1,25 mg jednou denně.

##### Titrace a udržovací dávka

Dávka přípravku Amprilan se má titrovat zdvojnásobením dávky každý jeden až dva týdny až do dosažení maximální denní dávky 10 mg. Výhodnější je podat denní dávku ve dvou dílčích dávkách.

#### *Sekundární prevence po akutním infarktu myokardu a se srdečním selháním*

##### Úvodní dávka

U klinicky a hemodynamicky stabilních pacientů je po 48 hodinách po infarktu myokardu úvodní dávka 2,5 mg dvakrát denně po dobu tří dnů. Pokud pacient netoleruje úvodní dávku 2,5 mg, je třeba mu podat dávku 1,25 mg dvakrát denně po dobu dvou dnů a poté zvýšit dávku na 2,5 mg a 5 mg dvakrát denně. Jestliže není možné dávku zvýšit na 2,5 mg dvakrát denně, je třeba léčbu ukončit. Viz též výše dávkování u pacientů léčených diuretiky.

##### Titrace a udržovací dávka

Denní dávka se postupně zvyšuje zdvojnásobením dávky v intervalech jednoho až tří dnů, a to až do dosažení cílové udržovací dávky 5 mg dvakrát denně.

Je-li to možné, má být udržovací dávka rozdělena do dvou dílčích dávek za den.

Pokud nelze dávku zvýšit na 2,5 mg dvakrát denně, je třeba léčbu ukončit. Dosud není dostatek zkušeností s léčbou pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA IV) bezprostředně po infarktu myokardu. Bude-li rozhodnuto tyto pacienty léčit, doporučuje se zahájit léčbu na dávce 1,25 mg jednou denně a při každém zvýšení dávky je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin je denní dávka založena na clearance kreatininu (viz bod 5.2):

- Pokud je clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min, není nutné upravovat úvodní dávku (2,5 mg/den);

- maximální denní dávka je 10 mg;
- Pokud je clearance kreatininu v rozsahu 30-60 ml/min, není nutné upravovat úvodní dávku (2,5 mg/den); maximální denní dávka je 5 mg;
- Pokud je clearance kreatininu v rozsahu 10-30 ml/min, úvodní dávka je 1,25 mg/den a maximální denní dávka je 5 mg;
- U hemodialyzovaných pacientů s hypertenzí: ramipril je mírně dialyzovatelný; úvodní dávka je 1,25 mg/den a maximální denní dávka je 5 mg; lék je třeba podávat několik hodin po dialýze.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 5.2)*

U pacientů s poruchou funkce jater je možné léčbu přípravkem Amprilan zahájit pouze pod důsledným lékařským dohledem a maximální denní dávka je 2,5 mg přípravku Amprilan.

#### *Starší pacienti*

Úvodní dávka musí být nižší a následná titrace dávky musí být pomalejší kvůli vyšší pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků, a to zejména u velmi starých a slabých pacientů. Je třeba uvážit snížení úvodní dávky ramiprilu na 1,25 mg.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost použití ramiprilu u dětí nebyla zatím stanovena. Údaje pro přípravek Amprilan, které jsou v současnosti k dispozici, jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, ale není možné doporučit specifické dávkování.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat Amprilan každý den ve stejnou denní dobu.

Přípravek Amprilan je možné užívat před jídlem, spolu s jídlem anebo po jídle, protože příjem potravy nemá vliv na jeho biologickou dostupnost (viz bod 5.2).

Přípravek Amprilan je nutné polknout a zapít tekutinou. Nesmí se kousat ani drtit.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakýkoli jiný ACE (angiotenzin konvertující enzym) inhibitor.
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitoru nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRA).
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální renální arteriální stenóza anebo renální arteriální stenóza v jediné funkční ledvině.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Ramipril se nesmí používat u pacientů s hypotenzí anebo u pacientů hemodynamicky nestabilních.
- Souběžné užívání přípravku Amprilan s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Amprilan nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Těhotenství:*

V těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory, jako například ramiprilem, nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRA). Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory/AIIRA nepovažuje

vysloveně za nezbytné, má být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory/AIIRA okamžitě ukončena, a pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

#### *Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze*

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

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

Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně sledování krevního tlaku je nutné například u těchto pacientů:

- Pacienti se závažnou hypertenzí;
- Pacienti s dekompenzovaným městnavým selháním srdce;
- Pacienti s hemodynamicky relevantní přitokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální nebo mitrální chlopně);
- Pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční;
- Pacienti, kteří mají, anebo u nichž může vzniknout nedostatek tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika);
- Pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem;
- Pacienti podstupující velkou operaci nebo během anestézie látkami, které navozují hypotenzi.

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

##### *- Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro 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.

##### *- Přejídné nebo trvalé selhávání srdce po infarktu myokardu*

##### *- Pacienti s rizikem srdeční anebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze*

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

#### *Starší pacienti*

Viz bod 4.2.

#### Operace

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

#### Sledování renálních funkcí

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

### Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj) (viz bod 4.8).

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

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

V případě angioedému musí být léčba přípravkem Amprilan ukončena.

Pacient musí být okamžitě léčen na pohotovosti. Musí zde zůstat na pozorování nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně přípravku Amprilan (viz bod 4.8) byl hlášen intestinální angioedém, který se projevil bolestí břicha (s nauzeou nebo se zvracením anebo bez těchto příznaků).

### Anafylaktické reakce po dobu desenzibilizace

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

### Monitoring elektrolytů: hyperkalemie

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. K pacientům s rizikem výskytu hyperkalemie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, starší pacienti (> 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem, pacienti užívající doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, nebo pacienti užívající jiné léčivé látky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol známý jako trimethoprim/sulfamethoxazol a zejména antagonisté aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu) anebo stavy, jako je například dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu a výše zmíněné léky užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

### Monitoring elektrolytů: hyponatremie

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

### Neutropenie / agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anémie a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit možnou leukopenii. Častější sledování je doporučeno v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenové onemocnění (např. lupus erythematodes nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

### Rozdíly mezi etniky

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

### Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající, a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

Přípravek Amprilan obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší 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

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

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

##### Upozornění pro použití

*Soli draslíku, heparin, kalium šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, takrolimu, cyklosporinu):* Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ramiprilem 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 (viz bod 4.4).

##### *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).

*Vasopresorická sympatomimetika a další léky (např. izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek přípravku Amprilan:* Doporučuje se sledovat krevní tlak.

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

*Soli lithia:* ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia vyšší. Proto je třeba sledovat hladinu lithia.

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

*Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová:* Je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku přípravku Amprilan. Souběžné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

*Racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) nebo DPP-IV inhibitory:* U pacientů současně užívajících racekadotril, inhibitory mTOR (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo DPP-IV inhibitor vildagliptin, existuje zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4). Při zahajování léčby je nutná opatrnost.

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

##### *Těhotenství*

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

Pokud jde o riziko teratogenity, epidemiologický důkaz po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyl přesvědčivý, přesto nelze vyloučit malé zvýšení rizika. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům/antagonistům receptorů pro angiotenzin II (AIIRA) v době druhého a třetího trimestru způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, retardovaná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Dojde-li k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru, doporučuje se kontrola ledvin a lebky ultrazvukem. Novorozenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být důkladně sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie a hyperkalemie (viz také body 4.3 a 4.4).

##### *Kojení*

Podávání přípravku Amprilan během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné dostačující údaje (viz bod 5.2). Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

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

Některé nežádoucí účinky (např. příznaky sníženého krevního tlaku, jako je závrať) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti obzvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů).

Může k tomu dojít především na začátku léčby anebo při přecházení z jiných léčivých přípravků na ramipril.

Po užití první dávky, stejně jako po prvním užití zvýšené dávky, se doporučuje několik hodin neřít vozidlo a neobsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu



Součástí bezpečnostního profilu ramiprilu je výskyt přetrvávajícího suchého kašle a reakcí souvisejících s hypotenzí. K závažným nežádoucím účinkům patří angioedém, hyperkalemie, zhoršení funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány podle následující konvence:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Eozinofilie	Snížený počet bílých krvinek (včetně neutropenie anebo agranulocytózy), snížený počet červených krvinek, pokles hemoglobinu, snížený počet krevních destiček		Selhání kostní dřeně, pancytopenie, hemolytická anémie
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšené antinukleární protilátky
<i>Endokrinní poruchy</i>					Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšená hladina draslíku v krvi	Anorexie, snížená chuť k jídlu			Snížená hladina sodíku v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Zhoršená nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	Stav zmatenosti		Poruchy pozornosti
<i>Poruchy</i>	Bolest hlavy,	Vertigo,	Třes, poruchy		Mozková

<i>nervového systému</i>	závrat'	parestézie, ageuzie, dysgeuzie	rovnováhy		ischémie včetně mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, pocit pálení, parosmie
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy zraku včetně zamlženého vidění	Konjunktivitida		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Zhoršený sluch, tinitus		
<i>Srdeční poruchy</i>		Ischémie myokardu včetně anginy pectoris anebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpítace, periferní edém			
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa	Zčervenání	Vaskulární stenóza, hypoperfúze, vaskulitida		Raynaudův fenomén
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Neproductivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu, neprůchodný nos			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zánět gastrointestinálního traktu, poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené pankreatické enzymy, angioedém tenkého střeva, bolest v horní části břicha	Glositida		Aftózní stomatitida

		včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech			
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovanéh o bilirubinu	Cholestatická žloutenka, hepatocelulárn í poškození		Akutní selhání jater, cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Vyrážka, hlavně makulopapulár ní	Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; pruritus, hyperhidróza	Exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	Fotosenzitiv ní reakce	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, psoriatické dermatitida, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, alopecie
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Svalový spasmus, myalgie	Artralgie			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zhoršení preexistující proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi			
<i>Poruchy</i>		Přechodná			Gynekomastie

<i>reprodukčního systému a prsu</i>		erektilní impotence, snížené libido			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest na hrudi, únava	Pyrexie	Astenie		

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost použití ramiprilu byla sledována ve dvou klinických studiích, u 325 dětí a dospívajících ve věku mezi 2-16 lety. Zatímco podstata a závažnost nežádoucích účinků byly podobné jako u dospělých, četnost následujících nežádoucích účinků byla u dětí vyšší:

- Tachykardie, ucpaní nosu a rýma „časté“ ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u dětí a „méně časté“ ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u dospělých.
- Záněty spojivek „časté“ ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u dětí, zatímco „vzácné“ ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) u dospělých.
- Třes a kopřivka „méně časté“ ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) u dětí, zatímco „vzácné“ ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) u dospělých.

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

## **4.9 Předávkování**

### **Příznaky**

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit výrazná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů a selhání ledvin.

### **Léčba**

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxifikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa-1 adrenergických agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou obtížně odstraňuje z krevního oběhu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, samotné; ATC kód: C09AA05

#### Mechanismus účinku

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

k vazodilataci.

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

#### Farmakodynamické účinky

Antihypertenzní vlastnosti:

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

U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin, maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin a obvykle trvá 24 hodin.

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

Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

Selhání srdce:

Kromě konvenční léčby diuretiky a volitelnými srdečními glykosidy byla prokázána účinnost ramiprilu u pacientů s funkční třídou II-IV New York Heart Association.

Lék měl prospěšné účinky na hemodynamiku srdce (snížený plnicí tlak levé a pravé komory, snížená celková periferní vaskulární rezistence, zvýšený srdeční výdej a zlepšení srdečního indexu). Také byla snížena neuroendokrinní aktivace.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Kardiovaskulární prevence/Nefroprotektce:

Byla provedena preventivní placebem kontrolovaná studie (studie HOPE), která zahrnovala více než 9200 pacientů, jimž byl ke standardní léčbě přidáván ramipril. Do studie byli zařazeni pacienti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem buď po aterotrombotickém kardiovaskulárním onemocnění (koronární onemocnění srdce v anamnéze, mozková příhoda nebo onemocnění periferních cév), anebo s diabetem mellitem a nejméně ještě jedním přídatným rizikovým faktorem (prokázaná mikroalbuminurie, hypertenze, zvýšená hladina celkového cholesterolu, nízká hladina HDL cholesterolu nebo kouření cigaret).

Studie prokázala, že ramipril statisticky významně snižuje incidenci infarktu myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a z důvodu mozkové příhody, samotných a kombinovaných (primárně kombinované události).

#### **Studie HOPE: hlavní výsledky**

	Ramipril	Placebo	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	p- hodnota
	%	%		
<b>Všichni pacienti</b>	<b>n=4 645</b>	<b>N=4 652</b>		
<b>Primárně kombinované události</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Infarkt myokardu</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Úmrtí z kardiovaskulární příčiny</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Mozková příhoda</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Sekundární cíle</b>				
<i>Úmrtí z jakékoli příčiny</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Potřeba revaskularizace</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalizace kvůli nestabilní angině</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS

<i>pectoris</i>				
<i>Hospitalizace kvůli selhání srdce</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Komplikace související s diabetem</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Studie MICRO-HOPE, předdefinovaná podstudie studie HOPE, zkoumala účinek přidání ramiprilu 10 mg k současnému léčebnému režimu v porovnání s placebem u 3577 pacientů ve věku  $\geq 55$  let (bez omezení horní hranice věku) s převahou pacientů s diabetem 2. typu (a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem), s normálním anebo s vysokým tlakem. Primární analýza ukázala, že u 117 (6,5 %) pacientů, kteří ve studii užívali ramipril, a u 149 (8,4 %) pacientů užívajících placebo se rozvinula zjevná nefropatie, což odpovídalo RRR 24 %; 95% CI [3-40],  $p = 0,027$ .

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie REIN se dvěma paralelními skupinami byla zaměřena na vyhodnocení účinku léčby ramiprilem na rychlost poklesu glomerulární filtrace (GFR). Studie zahrnovala 352 normotenzních nebo hypertenzních pacientů (ve věku 18-70 let), kteří měli mírnou (tj. průměrnou exkreci proteinu v moči  $> 1$  a  $< 3$  g/24 hod.) nebo těžkou proteinurii ( $\geq 3$  g/24 hod.) zapříčiněnou chronickou nediabetickou nefropatií. Obě skupiny pacientů byly prospektivně stratifikovány.

Základní analýza pacientů s nejtěžší proteinurií (v této skupině pacientů byla studie předčasně ukončena kvůli benefitu ve skupině s ramiprilem) ukázala, že průměrná rychlost poklesu GFR za měsíc byla nižší při užívání ramiprilu v porovnání s placebem; -0,54 (0,66) proti -0,88 (1,03) ml/min/měsíc,  $p = 0,038$ . Rozdíl mezi skupinami byl 0,34 [0,03-0,65] za měsíc a kolem 4 ml/min/rok; 23,1 % pacientů ve skupině s ramiprilem dosáhlo kombinovaný sekundární výstupní bod zdvojnásobení výchozí koncentrace kreatininu v séru a/nebo konečného stádia onemocnění ledvin („end-stage of renal disease“ - ESRD) (potřeba dialýzy nebo transplantace ledvin), zatímco ve skupině s placebem to bylo 45,5 % pacientů ( $p = 0,02$ ).

#### 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 inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

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

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE 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 inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, 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.

#### Sekundární prevence po akutním infarktu myokardu

Do studie AIRE bylo zařazeno více než 2 000 pacientů s přechodnými/přetrvávajícími klinickými příznaky srdečního selhání po zjištěném infarktu myokardu. Léčba ramiprilem byla zahájena 3 až 10 dní po akutním infarktu myokardu. Studie ukázala, že po uplynutí času sledování v průměru 15 měsíců byla mortalita u pacientů léčených ramiprilem 16,9 % oproti 22,6 % u pacientů, kteří

dostávali placebo. Znamená to, že absolutní snížení mortality bylo 5,7 % a snížení relativního rizika 27 % (95% CI [11-40 %]).

### Pediatriká 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 cíle sledování ve snížení systolického krevního tlaku, ale při nejvyšší dávce se snížil diastolický krevní tlak. Obě střední i vysoká dávka ramiprilu vykazaly významné snížení jak systolického, tak i diastolického krevního tlaku u dětí s potvrzenou hypertenzí.

Tento účinek nebylo možné pozorovat během 4týdenní dávku zvyšující, randomizované, dvojitě zaslepené studie, kdy následně byl přípravek vysazen, u 218 pediatrických pacientů ve věku mezi 6 – 16 lety (75 % s primární hypertenzí) kde oba krevní tlaky systolický i diastolický vykazaly nízký rebound, ale statisticky nevýznamný návrat k základní hodnotě, při všech třech velikostech zkoušené dávky [nízká dávka (0,625 mg – 2,5 mg); střední dávka (2,5 mg – 10 mg); vysoká dávka (5 mg – 20 mg)] v závislosti na hmotnosti. Ramipril nevykázal lineární odpověď na dávku u studované pediatrické populace.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy moče je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami.

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

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13-17 hodin po dávkách 5-10 mg a delší po nižších dávkách 1,25-2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

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

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

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

U pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální

koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od pacientů s normální funkcí jater.

### Kojení

Po jedné dávce 10 mg ramiprilu p.o. nebyla v mateřském mléce zjištěna detekovatelná hladina ramiprilu a jeho metabolitů. Farmakokinetika opakovaných dávek v mléce však není známa.

### Pediatrická populace

Farmakokinetický profil ramiprilu byl studován na 30 hypertenzních pacientech ve věku 2-16 let s hmotností >10 kg. Při dávkách mezi 0,05 až 0,2 mg/kg byl ramipril rychle a ve velké míře metabolizován na ramiprilát. Maximální koncentrace ramiprilátu v plazmě bylo dosaženo za 2-3 hodiny. Clearance ramiprilátu vysoce koreluje s logaritmem tělesné hmotnosti ( $p < 0,01$ ) stejně jako s dávkou ( $p < 0,001$ ). Clearance a distribuční objem se zvýšily se zvyšujícím se věkem dětí v každé dávkovací skupině. Při dávce 0,05 mg/kg u dětí bylo dosaženo porovnatelné úrovně expozice jako u dospělých při dávce 5 mg ramiprilu. Při dávce 0,2 mg/kg u dětí byla úroveň expozice vyšší než maximální doporučená dávka 10 mg na den u dospělých.

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

Na akutní toxicitu u hlodavců a psů se perorální podání ramiprilu ukázalo jako nedostatečné.

Studie s chronickým perorálním podáváním byly prováděny na potkanech, psech a opicích.

U těchto tří druhů byly zjištěny změny hodnot plazmatických elektrolytů a změny krevního obrazu.

V důsledku farmakodynamické aktivity ramiprilu bylo zaznamenáno výrazné zvětšení juxtaglomerulárního aparátu u psa a opice, od denních dávek 250 mg/kg/den.

Potkani tolerovali denní dávky 2 mg/kg/den, psi 2,5 mg/kg/den a opice 8 mg/kg/den bez škodlivých účinků.

Toxikologické studie reprodukce u potkana, králíka a opice neprokázaly žádné teratogenní vlastnosti.

Fertilita nebyla u potkanů zhoršená u samic ani u samců.

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

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

Nevratné poškození ledvin bylo pozorováno u velmi mladých potkanů, kterým byla podána jednorázová dávka ramiprilu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydrogenuhličitan sodný (E500)

Monohydrát laktosy

Sodná sůl kroskarmelosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Natrium-stearyl-fumarát

Žlutý oxid železitý (E172) – pouze v tabletách o síle 2,5 mg a 5 mg

Červený oxid železitý (E172) – pouze v tabletách o síle 5 mg

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky



#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Amprilan 1,25 mg: 58/156/04-C

Amprilan 2,5 mg: 58/157/04-C

Amprilan 5 mg: 58/158/04-C

Amprilan 10 mg: 58/159/04-C

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

Datum první registrace: 6. 10. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 11. 2012

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 2. 2020