

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ramipril Actavis 2,5 mg tablety
Ramipril Actavis 5 mg tablety
Ramipril Actavis 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ramiprilum 2,5 mg, 5 mg resp. 10 mg v jedné tabletě

Pomocná látka se známým účinkem: jedna 2,5 mg tableta obsahuje 150 mg laktosy (jako monohydrát laktosy).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna 5 mg tableta obsahuje 92 mg laktosy (jako monohydrát laktosy).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna 10 mg tableta obsahuje 184 mg laktosy (jako monohydrát laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Ramipril Actavis 2,5 mg jsou žluté, ploché, podlouhlé, nepotahované tablety, o rozměrech 10 x 5 mm, s rýhou na jedné straně a na bočních stěnách a označené R 2.

Ramipril Actavis 5 mg jsou růžové, ploché, podlouhlé, nepotahované tablety, o rozměrech 8,8 x 4,4 mm, s rýhou na jedné straně a na bočních stěnách a označené R 3.

Ramipril Actavis 10 mg jsou bílé až téměř bílé, ploché, podlouhlé, nepotahované tablety, o rozměrech 11 x 5,5 mm, s rýhou na jedné straně a na bočních stěnách a označené R 4.

Tablety lze dělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba hypertenze
- Kardiiovaskulární prevence: snížení kardiiovaskulární morbidity a mortality u pacientů:
 - o s manifestním aterotrombotickým kardiiovaskulárním onemocněním (anamnéza ischemická choroby srdeční nebo mozkové příhody, nebo onemocnění periferních cév) nebo
 - o s diabetem a s nejméně jedním kardiiovaskulárním rizikovým faktorem (viz bod 5.1).
- Léčba onemocnění ledvin
 - o incipientní glomerulární diabetická nefropatie definovaná přítomností mikroalbuminurie
 - o manifestní glomerulární diabetická nefropatie definována makroproteinurií u pacientů s nejméně jedním dalším kardiiovaskulárním rizikovým faktorem (viz bod 5.1)
 - o manifestní glomerulární nediabetická nefropatie definovaná makroproteinurií ≥ 3 g/den (viz bod 5.1).
- Léčba symptomatického srdečního selhání

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Pacienti léčení diuretiky

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

Pokud je to možné, měla by být diuretika vysazena 2 - 3 dny před zahájením léčby přípravkem Ramipril Actavis (viz bod 4.4).

U pacientů s hypertenzí, kterým nebyla diuretika vysazena, se má léčba ramiprilem zahájit v dávce 1,25 mg. Je třeba monitorovat funkce ledvin a hladinu draslíku v séru. Následné dávkování Ramipril Actavis má být přizpůsobeno podle cílového krevního tlaku.

Hypertenze

Dávku je zapotřebí individuálně upravit podle profilu pacienta (viz bod 4.4) a kontroly krevního tlaku.

Ramipril Actavis se může používat v monoterapii nebo v kombinaci s jinými skupinami antihypertenziv (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Úvodní dávka

Léčba přípravkem Ramipril Actavis 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 Ramipril Actavis je 10 mg za den. Obvykle se dávka podává jednou denně.

Kardiovaskulární prevence

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 2,5 mg přípravku Ramipril Actavis 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 Ramipril Actavis 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 Ramipril Actavis 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 Ramipril Actavis 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 Ramipril Actavis jednou denně. Cílová denní dávka je 10 mg.

Pacienti s nediabetickou nefropatií definovanou makroproteinurií ≥ 3 g/den

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 1,25 mg přípravku Ramipril Actavis 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 srdeční selhání

Úvodní dávka

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

Titrace a udržovací dávka

Dávka přípravku Ramipril Actavis 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 ≥ 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 Ramipril Actavis zahájit pouze pod důsledným lékařským dohledem a maximální denní dávka přípravku Ramipril Actavis je 2,5 mg.

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 ramiprilu u dětí nebyla dosud stanovena.

V současnosti dostupné údaje pro ramipril jsou obsaženy v bodech 4.8, 5.1, 5.2 a 5.3, avšak nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat Ramipril Actavis každý den ve stejnou denní dobu.

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

Ramipril Actavis je nutné polknout a zapít tekutinou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1 nebo na jakýkoli jiný inhibitor ACE (angiotenzin konvertující enzym)
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití inhibitoru ACE nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIIRA))
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5)
- Významná bilaterální stenóza renální tepny anebo stenóza renální tepny v jediné funkční ledvině
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Ramipril se nesmí používat u pacientů s hypotenzí anebo u pacientů hemodynamicky nestabilních

- Souběžné užívání přípravku Ramipril Actavis s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1)
- 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).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Zvláštní skupiny pacientů

Těhotenství

V těhotenství nesmí být zahájena léčba inhibitory ACE, jako je např. ramipril nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRAs). Pokud se pokračování léčby inhibitory ACE/AIIRAs 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 inhibitory ACE/AIIRAs okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena náhradní 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 inhibice ACE, především pokud je inhibitor ACE 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 srdečním selháním
- pacienti s hemodynamicky významnou přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
- pacienti s unilaterální stenózou renální tepny, 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).

– Přejídné nebo trvalé srdeční selhání po infarktu myokardu

– Pacienti s rizikem srdeční anebo mozkové ischémie 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 funkce ledvin

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledována 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 srdečním selháním anebo po transplantaci ledviny.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné 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.

Hypersenzitivita/Angioedém

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

V případě angioedému musí být léčba přípravkem Ramipril Actavis ukončena.

Okamžitě musí být zahájena akutní léčba. Musí zůstat na pozorování nejméně 12 až 24 hodin a propuštěn může být až po úplném vymizení příznaků.

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

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrlu / 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 sakubitrlu / 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 po dobu desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na hmyzí jed a další alergen se v důsledku inhibice ACE zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby přípravkem Ramipril Actavis.

Monitoring elektrolytů: sérové kalium

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně přípravku Ramipril Actavis byla pozorována hyperkalemie. K pacientům s rizikem výskytu hyperkalemie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, starší pacienti (> 70 let), pacienti s onemocněním diabetes mellitus nebo stavy, jako je například dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza.

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, 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 hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Pokud je současné užívání výše uvedených léků považováno za potřebné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu kalia v séru (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 erythematosus nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Rozdíly mezi etniky

Inhibitory ACE způsobují vyšší výskyt angioedému u pacientů černé pleti v porovnání s ostatními. Podobně jako další inhibitory ACE, 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 inhibitorů ACE byl hlášen kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající, a vymizí po vsazení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

Pomocné látky:

Laktóza

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

Sodík

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

Kontraindikované kombinace

Sakubitril/valsartan

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčba ramiprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin od poslední dávky sakubitril/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky ramiprilu.

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 o nízké hustotě se sulfátem dextranu 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.

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému. Zvýšené opatrnosti by se mělo dbát zejména na začátku léčby (viz bod 4.4).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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).

Upozornění 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 tímto léčivým přípravkem objevit hyperkalémie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání tohoto léčivého přípravku 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 tohoto léčivého přípravku 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 hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

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

Tacrolimus

Může se vyskytnout hyperkalemie, proto se vyžaduje sledování hladiny 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 léky (např. isoproterenol, dobutamin, dopamin, adrenalin), 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: inhibitory ACE 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 glukosy v krvi.

Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová: Je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku přípravku Ramipril Actavis. Současné podání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny kalia v krvi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nedoporučuje se užívat Ramipril Actavis v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4) a užívání ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pokud jde o riziko teratogenity, epidemiologický důkaz po expozici inhibitorům ACE 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 náhradní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba inhibitory ACE okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena náhradní léčba.

Je známo, že léčba inhibitory ACE/antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRAs) 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 také bod 5.3). Dojde-li k expozici inhibitorům ACE od druhého trimestru, doporučuje se kontrola ledvin a lebky ultrazvukem. Novorozenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, musí být důkladně sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie nebo hyperkalemie (viz také body 4.3 a 4.4).

Kojení

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

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 Actavis. Po užití první dávky, stejně jako po prvním užití zvýšené dávky, se doporučuje několik hodin neřídit 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
Poruchy krve a lymfatického		Eozinofilie	Snížený počet leukocytů (včetně		Selhání kostní dřeně, pancytopenie,

<i>systému</i>			neutropenie anebo agranulocytó- zy), snížený počet erytrocytů, pokles hemoglobinu, snížený počet destiček		hemolytická anémie
<i>Poruchy imunitního systému</i>					Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, zvýšený titr antinukleár- ních protilátek
<i>Endokrinní poruchy</i>					Syndrom nepřiměřené sekrece anti- diuretického hormonu (SIADH)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšená hladina kalia v krvi	Anorexie, snížená chuť k jídlu			Snížená hladina natria v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Zhoršená nálada, úzkost, nervozita, neklid, poruchy spánku včetně somnolence	Stav zmatenosti		Poruchy pozornosti
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, závrat'	Vertigo, parestézie, ageuzie, dysgeuzie	Třes, poruchy rovnováhy		Mozková ischémie včetně ischemického iktu a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psycho- motorické schopnosti, pocit pálení, parosmie
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy zraku včetně rozmazaného	Konjunktiviti- da		

		vidění			
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Zhoršený sluch, tinitus		
<i>Srdeční poruchy</i>		Ischemie myokardu včetně anginy pectoris anebo infarktu myokardu, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém			
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze, ortostatické snížení krevního tlaku, synkopa	Zčervenání	Vaskulární stenóza, hypoperfúze, vaskulitida		Raynaudův fenomén
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dyspnoe	Broncho-spasmus včetně zhoršení astmatu, překrvení nosní sliznice			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zánět gastrointestinálního traktu, poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, průjem, nausea, zvracení	Pankreatitida (při užívání inhibitorů ACE byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené pankreatické enzymy, angioedém tenkého střeva, bolest v horní části břicha včetně gastritidy, zácpa, sucho v ústech	Glositida		Aftózní stomatitida
<i>Poruchy jater a žlučových</i>		Zvýšené hladiny	Cholestatická žloutenka,		Akutní selhání jater,

<i>cest</i>		jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu	hepato-celulární poškození		cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Vyrážka, hlavně makulopapulární	Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; pruritus, hyperhidróza	Exfoliativní dermatitida, kopřivka, onycholýza	Fotosenzitivní reakce	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigus, zhoršení psoriázy, psoriasiformní 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 již přítomné proteinurie, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi			

<i>Poruchy reprodukčních o systému a prsů</i>		Přechodná erektilní dysfunkce, snížené libido			Gynekomas-tie
<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 intenzita výskytu nežádoucích účinků byly podobné jako u dospělých, četnost následujících nežádoucích účinků byla u dětí vyšší:

- Tachykardie, ucpaní nosu, 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, a „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, a „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: 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 detoxikaci (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.

Jelikož angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii inhibitorem ACE byla nižší u pacientů černé pleti (afrokaribská populace) s hypertenzí (obvykle jde o populaci s hypertenzí s nízkou hladinou reninu) 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 vstojе 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 pokračování v 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.

Srdeční selhání

Kromě běžné léčby diuretiky a volitelnými srdečními glykosidy byla prokázána účinnost ramiprilu u pacientů s funkční třídou II-IV New York Heart Association. Léčivo mělo přínosné účinky na srdeční hemodynamiku (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 aterosklerotickém kardiovaskulárním onemocnění (ischemická choroba srdeční v anamnéze, cévní mozková příhoda nebo onemocnění periferních cév), anebo s diabetem mellitem a nejméně ještě jedním přídatným rizikovým faktorem (prokázána 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 události).

Studie HOPE: hlavní výsledky

	Ramipril	Placebo	Relativní riziko (95% interval	p- hodnota
--	----------	---------	-----------------------------------	---------------

	%	%	spolehlivosti	
Všichni pacienti	n=4 645	N=4 652		
Primární 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 kardiovaskulární příčiny	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 výsledné parametry				
Úmrtí z jakékoli 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 pro nestabilní anginu pectoris	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalizace pro srdeční selhání	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Komplikace diabetu	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 nejméně ≥ 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, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie REIN s paralelními skupinami byla zaměřena na vyhodnocení účinku léčby ramiprilem na rychlost poklesu glomerulární filtrace (GFR). Studie se zúčastnilo 352 normotenzních nebo hypertenzních pacientů (ve věku 18 - 70 let), kteří měli mírnou (tj. průměrným vylučováním proteinu v moči > 1 a < 3 g/24 h) nebo těžkou proteinurií (≥ 3 g/24 h) 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 přínosu ve skupině s ramiprilem) ukázala, že průměrná rychlost poklesu glomerulární filtrace 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 výsledný parametr zdvojnásobení výchozí koncentrace kreatininu v séru a/nebo konečného stádia onemocnění ledvin (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 inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 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.

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 ramipilem 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 ramipilem 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 %]).

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 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 dávky zvyšující, randomizované, dvojitě zaslepené studie, kdy následně byl přípravek vysazen, u 218 pediatrických pacientech 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 nevykazal 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 %.

Vrcholové plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo za 2 - 4 hodiny po užití ramiprilu. Ustáleného 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 satureovatelnou 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 satureovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

Kojení

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snížena 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.

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.

Pediatrická populace

Na 30 hypertenzních pediatrických pacientech ve věku 2-16 let, s hmotností ≥ 10 kg byl studován farmakokinetický profil ramiprilu. 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.

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

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

U velmi mladých potkanů bylo po jednorázové dávce ramiprilu pozorováno ireverzibilní poškození ledvin.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhlíčan sodný, monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, předbobtnalý kukuřičný škrob, natrium-stearyl-fumarát

Barviva: žlutý oxid železitý (E172) (pouze 2,5 a 5mg tablety), červený oxid železitý (E172) (pouze 5mg tablety).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní upozornění pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Blistry: Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al/Al)

Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 90, 98 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod na použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ramipril Actavis 2,5 mg: 58/283/05-C

Ramipril Actavis 5 mg: 58/284/05-C

Ramipril Actavis 10 mg: 58/285/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 8. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 6. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2023